

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DA 5-METIL-2-OXABICICLO[3.3.1]NON-7-  
ENO-3,6-DIONA. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE  
UMA LACTONA BIOATIVA ISOLADA DE *Otoba parvifolia*

CESAR ANTONIO LENZ

TESE DE DOUTORADO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DA 5-METIL-2-OXABICICLO[3.3.1]NON-7-  
ENO-3,6-DIONA. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE  
UMA LACTONA BIOATIVA ISOLADA DE *Otoba parvifolia*

Cesar Antonio Lenz

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal do  
Paraná como requisito parcial à  
obtenção do título de Doutor em  
Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Marques

CURITIBA

2003

TERMO DE APROVAÇÃO

**SÍNTESE DA 5-METIL-2-OXABICICLO[3.3.1]NON-7-ENO-3,6-DIONA.**

**DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE UMA LACTONA BIOATIVA ISOLADA DE *Otoba parvifolia***

por

**CÉSAR ANTONIO LENZ**

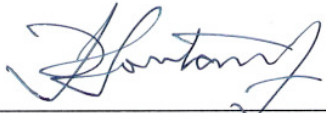
Tese aprovada como requisito  
parcial para obtenção do grau de  
Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química,  
pela Comissão Examinadora composta por:




Orientador Prof. Dr. Francisco de Assis Marques  
Deptº de Química – UFPR



Prof. Dr. Antonio Gilberto Ferreira  
Deptº de Química - UFSCar



Prof. Dr. José Domingos Fontana  
TECPAR e Deptº de Farmácia - UFPR



Prof. Dr. Fabio Simonelli  
Deptº de Química – UFPR



Profª. Drª. Beatriz Helena Lameiro Noronha Sales Maia  
Deptº de Química – UFPR

Curitiba, 11 de novembro de 2003.

## *Dedicatória*

*Dedico esta tese a todos que sempre acreditaram em mim e me incentivaram na busca das realizações do impossível...*

*Em especial, dedico esta tese à Zamia Pimpão Ferreira do Amaral<sup>‡</sup> e ao meu amigo ex-funcionário do Tecpar e ex-Professor deste Departamento de Química, Sérgio de Almeida Lourenço.<sup>‡</sup>*

<sup>‡</sup> *In memmorian*



## *Agradecimentos*

*A Deus que me proveu de ideais de vida e permitiu esta realização.*

*À minha família, que soube suportar minha ausência neste período.*

*Ao meu orientador Professor Francisco de Assis Marques, não somente pela orientação científica, mas também pela amizade, confiança e orientação de cidadania.*

*Aos Professores do Laboratório de Ecologia Química e Síntese Orgânica e do Departamento de Química.*

*Aos antes colegas e agora amigos do Laboratório de Ecologia Química e Síntese Orgânica pela ajuda e companheirismo durante todo este período. Sem esta participação e espírito de trabalho em equipe, este trabalho não teria sido possível.*

*Ao TECPAR - Instituto de Tecnologia do Paraná pela liberação de parte do meu horário de trabalho para viabilizar este projeto.*

# SUMÁRIO

<b>LISTA DOS PRINCIPAIS SÍMBOLOS E ABREVIATURAS</b>	i
<b>RESUMO</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
1.1. SÍNTESE ORGÂNICA. BREVE HISTÓRICO	3
1.2. SÍNTESE ORGÂNICA COMO FERRAMENTA NA CONFIRMAÇÃO ESTRUTURAL	6
1.3. LACTONA ISOLADA DE <i>Otoba parvifolia</i>	12
1.3.1. Biossíntese	24
1.4. ALGUMAS METODOLOGIAS EMPREGADAS PARA A OBTENÇÃO DE LACTONAS	26
1.4.1. Lactonização de hidróxi ácidos e hidróxi ésteres	28
1.4.1.1. Catálise ácida	28
1.4.1.2. Lactonização com DCC	29
1.4.1.3. Lactonização de Corey	30
1.4.1.4. Lactonização de Mitsunobu	31
1.4.1.5. Lactonização por catálise enzimática em solventes orgânicos anidros	32
1.4.1.6. Lactonização de hidróxi ácidos e hidróxi ésteres por outros métodos	34
1.4.2. Halolactonização	34
<b>2. OBJETIVOS</b>	36
<b>3. ANÁLISES RETROSSINTÉTICAS E PROPOSTAS DE SÍNTESE</b>	37
3.1. ROTA RACÊMICA 1	37
3.2. ROTA QUIRAL	39
3.3. ROTA RACÊMICA 2	41
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	42
4.1. ROTA RACÊMICA 1	43
4.1.1. Obtenção da hidróxi cetona (25)	43
4.1.2. Proteção da função álcool em (21)	44

4.1.3. Alquilação de (22)	45
4.1.3.1. Alquilação direta via enolato	45
4.1.3.2. Alquilação de (22b) via enaminas	47
4.1.4. Alquilação termodinâmica de (47)	48
4.1.5. Obtenção do ácido (28) via ozonólise da dupla terminal	49
4.1.6. Desproteção da hidroxila de (28)	51
4.1.7. Tentativa de lactonização do hidróxi ácido (48)	52
4.2. ROTA QUIRAL	54
4.2.1. Obtenção do intermediário quiral (31)	54
4.2.1.1. Proteção das hidroxilas <i>sin</i> do ácido quínico (32)	54
4.2.1.2. Redução da lactona-cetal (33) e oxidação do triol intermediário (54)	55
4.2.1.3. Eliminação da hidroxila de (34)	56
4.2.1.4. Hidrogenação da cetona $\alpha,\beta$ -insaturada (35)	56
4.2.1.5. Obtenção do precursor chave (31)	57
4.2.2. Alquilação do intermediário quiral (31) com iodometano	58
4.2.3. Obtenção do centro quaternário: alquilação de (4)	58
4.2.4. Desproteção da hidroxila de (38)	60
4.2.5. Tentativas de lactonização	61
4.2.5.1. Tentativa de lactonização do diastereoisômero <i>sin</i> de (39)	61
4.2.5.2. Tentativa de lactonização de Mitsunobu do diastereoisômero <i>anti</i> (39a)	62
4.2.6. Determinação da stereoquímica na obtenção do centro quaternário	63
4.2.6.1. Obtenção de derivado sólido de (39)	63
4.2.7. Obtenção do composto (5) similar ao produto natural (17c)	66
4.2.7.1 Obtenção do centro quaternário com bromoacetato de metila (34m)	67
4.2.7.2. Desproteção da hidroxila de (60)	68
4.2.7.3. Inversão do centro estereogênico carbinólico do isômero <i>anti</i> : inversão de Mitsunobu	68
4.2.8. Tentativa de lactonização direta do hidróxi éster (5)	72
4.2.9. Hidrólise do éster metílico (5) e tentativa de lactonização do hidróxi ácido (30)	75
4.2.9.1 Condições testadas para lactonização do hidróxi ácido (30)	76

4.3. ROTA RACÊMICA 2	78
4.3.1. Alquilações da cicloexenona (44)	79
4.3.2. Proteção da carbonila de (43) e migração da dupla ligação	79
4.3.3. Halolactonização	80
4.3.3.1. Bromolactonização do éster insaturado (42)	80
4.3.3.2. Iodolactonização do ácido insaturado (3)	85
4.3.4. Eliminação do iodeto em (41)	87
4.3.5. Desproteção da cetona (46): obtenção da lactona final (1)	90
4.3.6. Teste de hidrogenação da lactona final (1)	97
<b>5. CONCLUSÕES</b>	100
<b>6. PERSPECTIVAS</b>	102
<b>7. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b>	104
7.1. ROTA RACÊMICA 1	106
7.1.1. Obtenção do 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (24)	106
7.1.2. Obtenção da 4-hidróxi-cicloexanona (25)	107
7.1.3. Redução e desproteção de (23) em passo único para obtenção da 4-hidróxi-cicloexanona (25)	107
7.1.4. Obtenção da 4-(2-metóxi-etóximetóxi)-cicloexanona (22a)	108
7.1.5. Obtenção da 4-( <i>t</i> -butil-dimetil-silanilóxi)-cicloexanona (22b)	109
7.1.6. Obtenção da 2-alil-4-( <i>t</i> -butil-dimetil-silanilóxi)-cicloexanona (47) através da alquilação direta de (22b)	110
7.1.7. Alquilação de (22b) via enamina	110
7.1.8. Obtenção da 2-alil-4-( <i>t</i> -butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-cicloexanona (27): alquilação termodinâmica	111
7.1.9. Obtenção do ácido 2-[5-( <i>t</i> -butil-dimetil-silanilóxi)-1-metil-2-oxo-ciclohexil]-acético (28)	113
7.1.10. Obtenção do ácido 2-(5-hidróxi-1-metil-2-oxo-ciclohexil) acético (52). Desproteção da função álcool de (28) com fluoreto de tetrabutylamônio	114
7.1.11. Tentativa de obtenção da 5-metil-2-oxabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (29). Tentativa de lactonização de (52)	114
7.2. ROTA QUIRAL	116
7.2.1. Obtenção da (1S,3R,4R,5R)-3,4-O-ciclohexilideno-1,3,4-trihidroxi-6-oxa-	

biciclo[3.2.1]-7-octanona (33)	116
7.2.2. Obtenção da (3R,4S,5R)-3,4-O-ciclohexilideno-3,4,5-trihidroxi-cicloexanona (34)	117
7.2.3. Obtenção da (4S,5R)-4,5-O-ciclohexilideno-4,5-dihidroxi-2-cicloexenona (35)	118
7.2.3.1. Eliminação da hidroxila via mesilato	118
7.2.3.2. Eliminação da hidroxila via acetato	119
7.2.4. Obtenção da (3R,4S)-3,4-O-ciclohexilideno-3,4-dihidroxi-cicloexanona (36)	120
7.2.5. Obtenção da (S)-4-( <i>t</i> -butildimetilsililóxi)-2-cicloexenona (31)	121
7.2.6. Obtenção da (S)-4-( <i>t</i> -butildimetilsililóxi)-6-metil-2-cicloexenona (4)	122
7.2.7. Obtenção do [(S)-5-( <i>t</i> -butildimetilsililóxi)-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil]-acetato de etila (38) (majoritário) e seu diastereoisômero (minoritário)	123
7.2.7.1. Alquilação direta	123
7.2.7.2. Alquilação com emprego de dietilzinco	124
7.2.7. Obtenção do [(S)-5-( <i>t</i> -butildimetilsililóxi)-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil]-acetato de metila (60)	125
7.2.8. Obtenção do ((S)-5-hidroxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil)-acetato de etila (39)	126
7.2.9. Obtenção do ((S)-5-hidroxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil)-acetato de metila (61)	127
7.2.10. Tentativa de lactonização de Mitsunobu via hidroxi-éster (39)	128
7.2.11. Obtenção do (1S,5R)-4-nitrobenzoato de 5-(2-etóxi-2-oxaetil)-5-metil-4-oxaciclohexen-2-ila (58)	129
7.2.12. Obtenção do (1S,5R)-4-nitrobenzoato de 4-[(2,4-dinitrofenilhidrazono)-5-(2-etóxi-2-oxaetil)-5-metil-ciclohexen-2-ila (59)	130
7.2.13. Obtenção do (1R,5R)-3,5-dinitrobenzoato de 5-(2-etóxi-2-oxaetil)-5-metil-4-oxaciclohexen-2-ila (57). Esterificação com ácido 3,5-dinitrobenzóico e inversão de Mitsunobu	131
7.2.14. Obtenção do (1R,5R)-4-nitrobenzoato de 5-(2-metóxi-2-oxaetil)-5-metil-4-oxaciclohexen-2-ila (62). Esterificação com ácido 4-nitrobenzóico e inversão de Mitsunobu	132

7.2.15. Obtenção do ((1R,5R)-5-hidróxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil)-acetato de metila (5)	133
7.2.16. Tentativa de lactonização direta do hidróxi-éster (5). Tentativa de obtenção da (1R,5R)-5-metil-2-oxabicyclo[3.3.1]non-7-eno-3,6-diona (1)	134
7.2.16.1. Catálise ácida	134
7.2.16.2. Lactonização com imidazol	135
7.2.17. Obtenção do ácido [(1R,5R)-5-hidróxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil]-acético (30)	135
7.3. ROTA RACÊMICA 2	137
7.3.1. Obtenção da 6-metil-2-cicloexenona (45)	137
7.3.2. Obtenção do (1-metil-2-oxaciclohex-3-enil) acetato de etila (43)	138
7.3.3. Obtenção do (6-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-en-6-ol) acetato de etila (42)	139
7.3.4. Bromolactonização do éster insaturado (42). Obtenção da 4'-bromo-1'-metil-7' <i>H</i> -espiro[1,3-dioxolana-2,2'[6]-oxabicyclo[3.3.1]nonan]-7'-ona (64)	140
7.3.5. Obtenção da iodolactona 4'-iodo-1'-metil-7' <i>H</i> -espiro[1,3-dioxolana-2,2'[6]-oxabicyclo[3.3.1]nonan]-7'-ona (41)	140
7.3.6. Obtenção da 1'-metil-7' <i>H</i> -spiro[1,3-dioxolana-2,2'[6]-oxabicyclo[3.3.1]non[3]en]-7'-ona (46)	142
7.3.7. Obtenção do composto modelo final (1): 5-metil-2-oxabicyclo[3.3.1]non-7-eno-3,6-diona	143
7.3.8. Teste: hidrogenação do composto modelo final (1). Obtenção da 5-metil-2-oxabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (29)	144
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	146
<b>9. ESPECTROS SELECIONADOS</b>	157
9.1. ROTA RACÊMICA 1	158
9.2. ROTA QUIRAL	166
9.1. ROTA RACÊMICA 2	183

## **LISTA DOS PRINCIPAIS SÍMBOLOS E ABREVIATURAS**

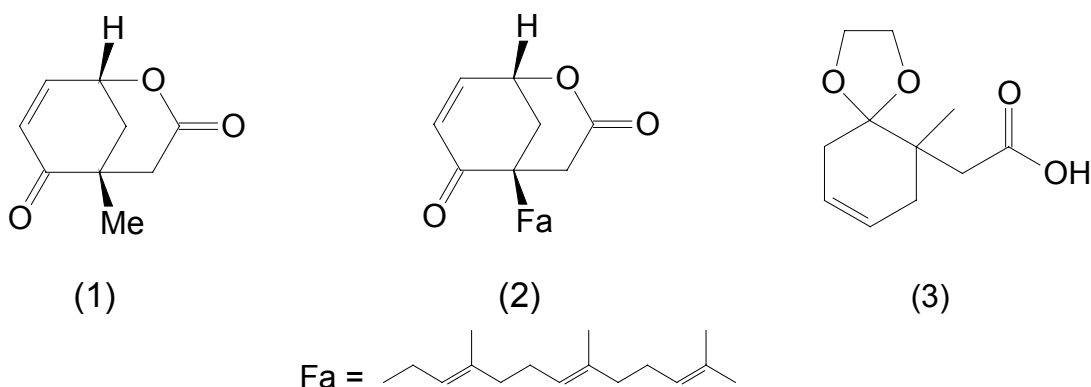
cat.	- catalítico
CCD	- cromatografia em camada delgada
CG	- cromatografia gasosa
CG/EM	- cromatografia gasosa acoplada a detetor de massas
DBU	- 1,8-diazobiciclo[5.4.0]undeceno
DCC	- 1,3-diciclohexilcarbodiimida
DEAD	- azodicarboxilato de dietila
DIPEA	- diisopropiletilamina
DMAP	- 4-dimetilaminopiridina
DMF	- dimetilformamida
DNFH	- dinitrofenilhidrazona
E.M.	- espectro de massas
Fa	- grupo farnesila
HMPA	- hexametilfosforamida
IV	- espectro na região do infravermelho
J	- constante de acoplamento
LDA	- diisopropilamideto de lítio
m/z	- relação massa carga
M <sup>+</sup>	- íon molecular
MEM	- grupo metóxi etóxi metil éter
MP	- material de partida
NBS	- N-bromossuccinimida
Ph	- grupo fenila
PNB	- p-nitrobenzoato
ppm	- partes por milhão
PPTS	- p-toluenossulfonato de piridínio
PTSA	- ácido p-toluenossulfônico

RMN $^{13}\text{C}$	- ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN $^1\text{H}$	- ressonância magnética nuclear de hidrogênio
t.a.	- temperatura ambiente
TBDMS	- grupo <i>t</i> -butildimetilsililano
TEA	- trietilamina
THF	- tetrahidrofurano
TMS	- grupo trimetilsililano
tr	- tempo de retenção



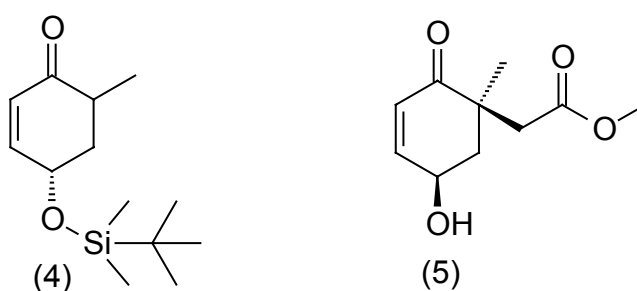
## RESUMO

Neste trabalho foram projetadas e executadas três diferentes rotas para a síntese de um composto modelo (**1**) visando a confirmação estrutural de uma lactona bioativa isolada de *Otoba parvifolia* (**2**). O composto modelo (**1**) foi sintetizado em uma rota empregando a iodolactonização do cetol (**3**) como etapa chave. A boa concordância entre os dados espectroscópicos do composto modelo com os dados do produto natural levam à conclusão de que a lactona natural apresenta o esqueleto carbônico indicado na estrutura revisada (**2**).



**Figura 1: Estruturas do composto modelo sintetizado, da lactona natural isolada de *Otoba parvifolia* e do intermediário chave empregado na síntese aquiiral.**

Uma diastereosseletividade de 94:6 foi obtida na alquilação da cetona quiral (**4**), preparada a partir do ácido quínico, permitindo a síntese do intermediário (**5**) com a mesma estereoquímica relativa atribuída ao produto natural.



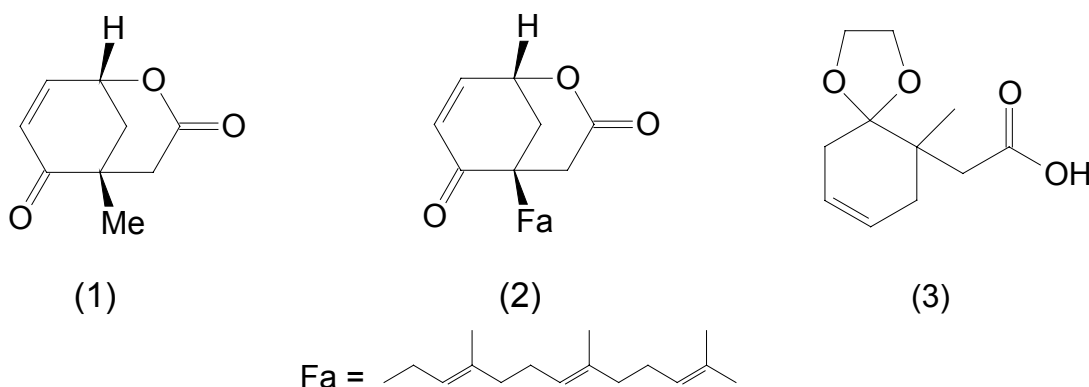
**Figura 2: Diastereosseletividade na obtenção do centro quaternário em (5)**

A boa diastereosseletividade observada na alquilação da referida cetona está sendo explorada para desenvolver uma síntese total estereosseletiva do produto natural, que permitirá a determinação de sua estereoquímica absoluta.

Palavras-chaves: Lactona Bicíclica;  $\delta$ -Lactona; *Otoba parvifolia*; Síntese Orgânica e Elucidação Estrutural.

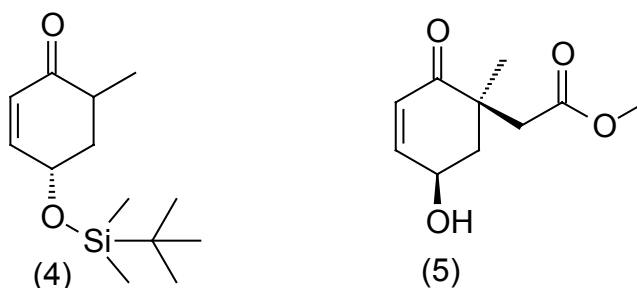
## ABSTRACT

In this work we have tested three different routes in order to synthesize a model compound (**1**) aiming at the structure confirmation of a bioactive lactone isolated from *Otoba parvifolia* (**2**). The model compound (**1**) was synthesized in a route employing the iodolactonization of ketal (**3**) as the key step. The good match between the spectroscopic data of the model compound with those of the natural product lead to conclude that the natural lactone and the synthesized compound have the same bicyclic [3.3.1] carbon skeleton as shown in structure (**2**).



**Figure 1: Structures of the synthesized model compound, natural lactone isolated from *Otoba parvifolia* and key intermediate for the iodolactonization reaction.**

A diastereoselectivity of 94:6 was obtained in the alkylation of the chiral ketone (**4**), prepared from Quinic acid, allowing the synthesis of the intermediate (**5**) presenting the same relative stereochemistry attributed to the natural product.



**Figure 2: Diastereoselectivity in the obtention of the quaternary center in (5)**

The good diastereoselectivity observed in the alkylation of the referred ketone is being explored to develop a total stereoselective synthesis of the natural product which will permit the determination of its absolute stereochemistry.

**Key-words:** Bicyclic Lactone;  $\delta$ -Lactone; *Otoba parvifolia*; Organic Synthesis and Structural Elucidation.

## ***1. INTRODUÇÃO***

## 1. INTRODUÇÃO

A busca por novos materiais e compostos químicos, inéditos em termos de aplicações, sempre foi uma grande força motriz para pesquisas na área de química. No caso da química orgânica a natureza tem atuado como fonte de substâncias inéditas e esta, por sua vez, tem dado grande contribuição para a síntese de novos compostos com consequentes aplicações no nosso cotidiano. Os produtos isolados de fontes naturais são, por exemplo, bastante explorados pelas indústrias farmacêuticas e de gêneros alimentícios. As pesquisas na área de química de produtos naturais, mesmo sendo muito bem estruturadas e utilizando-se de um número crescente de técnicas instrumentais, deparam-se com um grande desafio no aspecto da elucidação estrutural das novas substâncias encontradas. Com os dados espectroscópicos de infra-vermelho, ressonância magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , NOE, etc.), espectrometria de massas, difratometria de raios-X, entre outros, é possível atribuir uma estrutura química a uma substância inédita isolada.

Porém, embora os avanços dos métodos espectroscópicos tenham aumentado as informações estruturais possíveis de serem obtidas de uma substância inédita, a síntese orgânica desempenha papel determinante para a confirmação da estrutura em questão pois, permite além da comparação dos dados espectroscópicos do produto natural com os do sintético, a determinação da estereoquímica absoluta e a verificação da atividade biológica desses compostos, nos casos em que isso for pertinente. Além disto, proporciona uma rota sintética inicial que poderá servir de base para posterior otimização visando a obtenção do composto de forma comercialmente viável, nos casos em que houver aplicações para o mesmo.

Embora a síntese orgânica seja uma área que tem experimentado um grau de desenvolvimento e aplicação fantásticos nos últimos anos<sup>1a, 1b</sup> existia um grande fator limitante até 1828 que impedia o desenvolvimento desta área, a Teoria da Força Vital.

## 1.1. SÍNTESE ORGÂNICA. BREVE HISTÓRICO.

O grande acontecimento histórico que derrubou a Teoria da Força Vital e apontou para a perspectiva de se preparar substâncias orgânicas em laboratório foi a preparação da uréia, um composto de origem natural e orgânico, a partir da evaporação de uma solução aquosa de um sal inorgânico, o isocianato de amônio. Esta descoberta foi feita por Wöhler em 1828, na Alemanha. Até então acreditava-se que os compostos orgânicos poderiam apenas ser preparados no interior de organismos vivos, o que, certamente serviu como obstáculo para o desenvolvimento da síntese orgânica. Atualmente o termo orgânico refere-se a todos os compostos de carbono tanto de origem natural como sintética.

A partir de 1828 até o início do século XX, pouco desenvolvimento foi observado em síntese orgânica principalmente devido à falta de entendimento sobre os princípios envolvidos na formação e clivagem de ligações químicas.

Durante a primeira metade do século XX grandes avanços foram acumulados no sentido de se entender a natureza das ligações químicas, principalmente resultado da teoria eletrônica desenvolvida por Robinson, Ingold e Pauling. Essa teoria propunha que as ligações poderiam ser basicamente explicadas trabalhando-se com os elétrons de valência dos átomos. O melhor entendimento das ligações químicas forneceu as bases teóricas necessárias para que se iniciasse as primeiras investigações mecanísticas das reações orgânicas, permitindo avançar na explicação e, mais importante, na “previsão” da reatividade química.

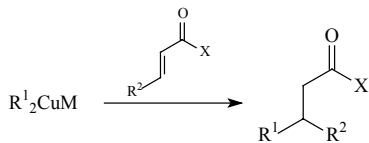
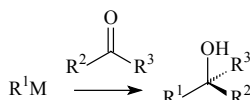
Outro advento importante que contribuiu de maneira significativa para o avanço da síntese orgânica foi o entendimento dos arranjos conformacionais de moléculas, decorrente dos estudos desenvolvidos por Barton<sup>2</sup> a partir de 1950. Aliado a este fato o conceito de análise retrossintética, introduzido por Corey<sup>3</sup>, no início dos anos 60, também foi de fundamental importância para que os químicos pudessem planejar rotas de síntese longas e complexas com alto grau de confiabilidade e previsibilidade.

O grande salto de qualidade observado nas técnicas cromatográficas e espectroscópicas também forneceu suporte indispensável para que se pudesse

trabalhar com bastante eficiência na purificação de compostos e mesmo na análise de misturas reacionais.

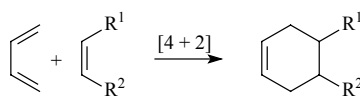
A consolidação da síntese orgânica se deu, portanto, pela somatória de vários fatores, envolvendo entre outros o desenvolvimento de um grande número de diferentes reações químicas, reagentes, condições experimentais e estratégias sintéticas, acumulados ao longo deste último século. Entre as reações que contribuíram de maneira significativa para a consolidação da síntese orgânica destacam-se as que envolvem compostos organometálicos<sup>4</sup> de lítio, magnésio e cobre, implicando num grande número de reações de formação de ligações carbono-carbono (figura 3, A); reações de Diels-Alder<sup>5</sup>, (figura 3, B); reação de Wittig<sup>6</sup> (figura 3, C); reações de hidroboração<sup>7</sup>, (figura 3, D) e, para apresentar apenas um dos tantos exemplos de metais capazes de promoverem reações elaboradas e altamente específicas, as reações catalisadas por paládio<sup>8</sup> que permitem as mais diversas transformações (figura 3, E).

### A: Reação com compostos organometálicos

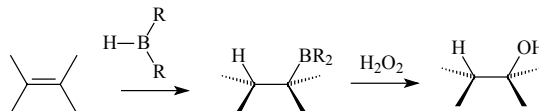


M = Li ou MgX (X = Cl, Br, I)  
X = H, alkyl/aril ou OR

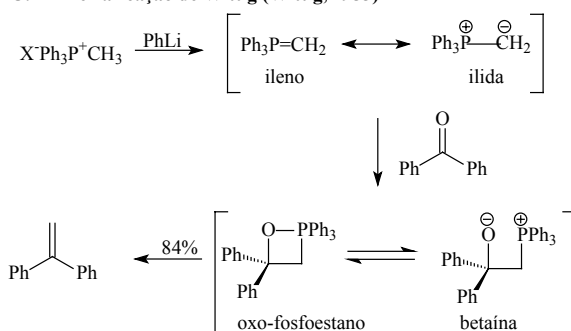
**B: Reação de Diels-Alder (1928)**



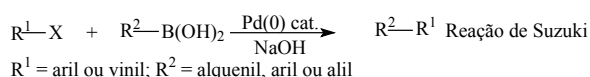
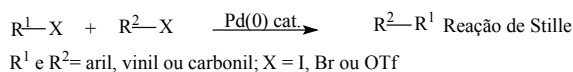
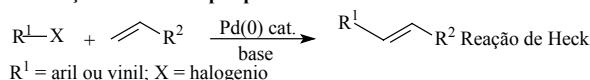
**D: Reação de hidroboração (H. C. Brown, 1956)**



**C: Primeira reação de Wittig (Wittig, 1953)**



### E: Reações catalisadas por paládio

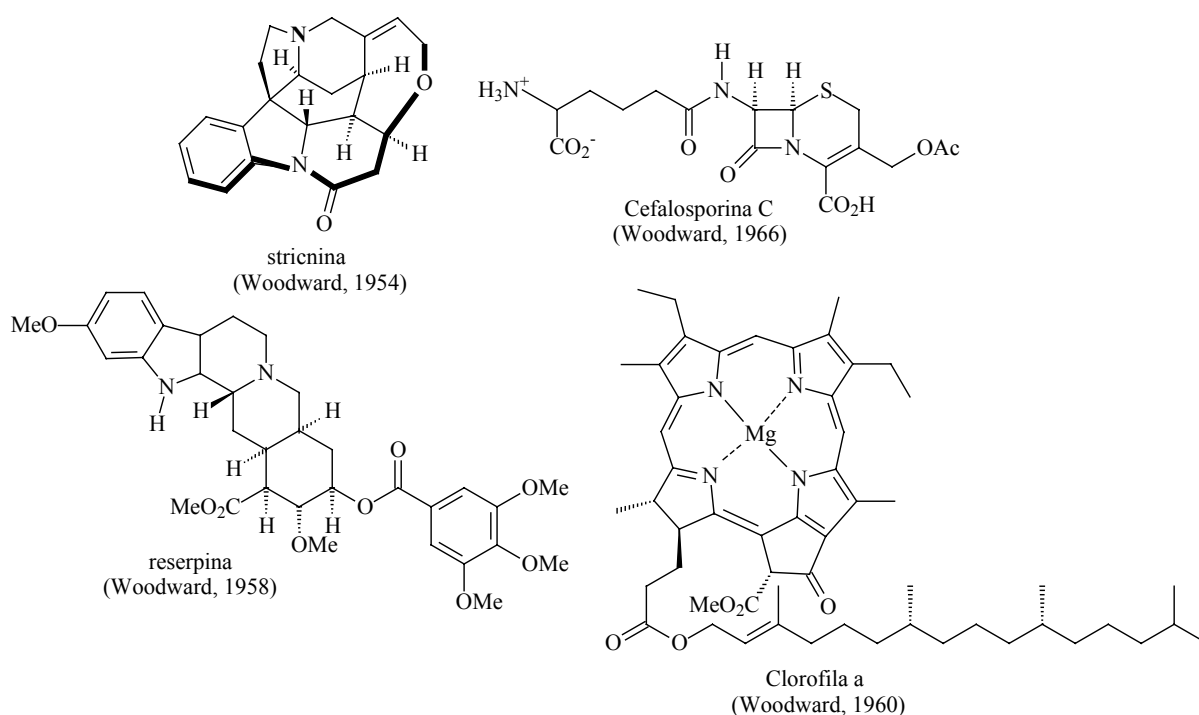


**Figura 3: A: Reação envolvendo organometálicos. B: Reação de Diels-Alder. C: Reação de Wittig. D: Reação de hidroboração. E: Reações catalisadas por paládio (0)**

Os desafios que se colocavam para a síntese de compostos cada vez mais elaborados e funcionalizados serviram de força motriz para o desenvolvimento de novos reagentes e reações e ajudaram a impulsionar a arte de se preparar compostos de maneira mais seletiva contribuindo significativamente para o aumento fantástico observado no número de sínteses totais que se conhece atualmente.

## 1.2. A SÍNTESE ORGÂNICA COMO FERRAMENTA NA CONFIRMAÇÃO ESTRUTURAL

O primeiro grande momento da síntese orgânica começou a ser construído por Woodward,<sup>9</sup> a partir de 1950, que, empregando estratégias e metodologias brilhantes, sintetizou produtos naturais biologicamente ativos de estruturas complexas como a estriquinina, clorofila, reserpina e cefalosporina (figura 4).



**Figura 4 – Substâncias sintetizadas por Woodward**

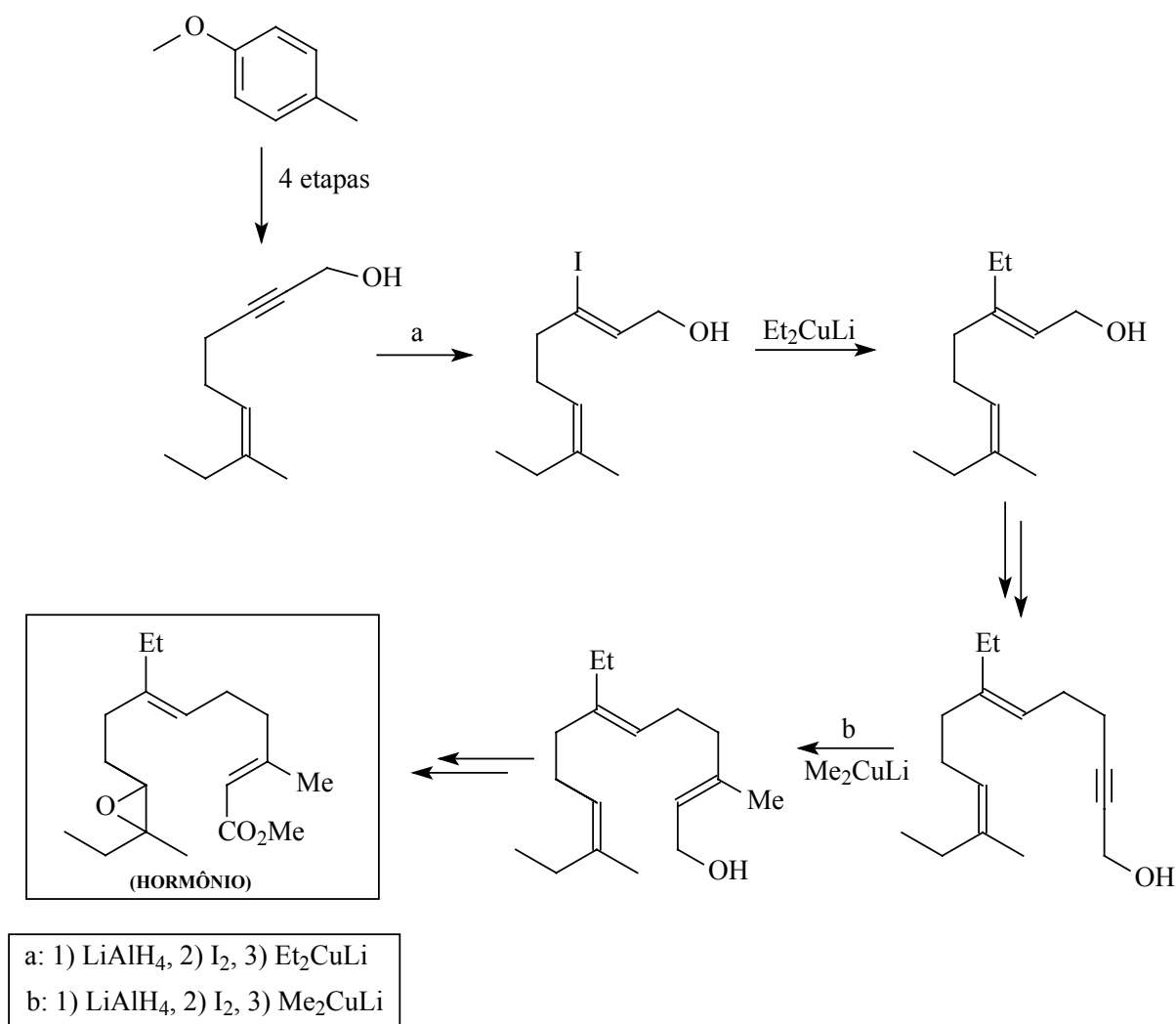
O talento e a capacidade de Woodward foram imediatamente reconhecidos quando, em 1965, ele recebeu o Prêmio Nobel de Química pela “arte” de suas realizações em síntese orgânica o que levou esse período a ser conhecido como a “Era Woodward”.

A descoberta e identificação do hormônio juvenil da borboleta cecropia (*Hyalophora cecropia*) (figura 5), em 1967, despertou grande interesse devido ao seu potencial como substância não tóxica para o controle de insetos. A síntese desta substância foi essencial, devido às pequenas quantidades em que a substância era



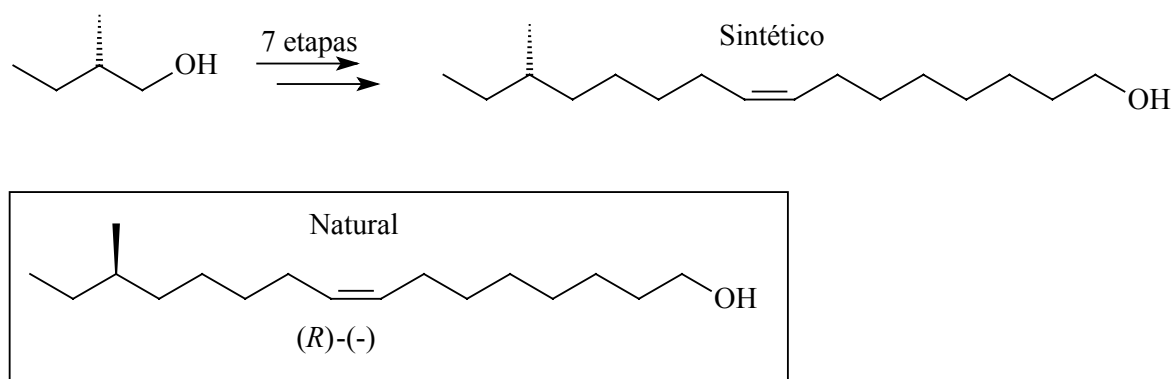
produzida pela fonte natural. Nesta época ainda não se dispunha de um método viável de preparação estereosseletiva de alquenos trissubstituídos.

A primeira síntese estereosseletiva do produto natural foi realizada por Corey<sup>10</sup> e colaboradores, empregando uma nova metodologia que foi especialmente desenvolvida para esta aplicação (figura 5).



**Figura 5: Primeira síntese estereosseletiva do hormônio juvenil de *Cecropia***

Um clássico exemplo da síntese como recurso auxiliar não só com o objetivo de determinação estrutural, mas também para a determinação da pureza óptica e por conseguinte da relação estereoquímica/bio-atividade, é a síntese enantiosseletiva do feromônio do besouro *Trogoderma inclusum*, realizada por Mori<sup>11</sup> em 1973 (Figura 6).

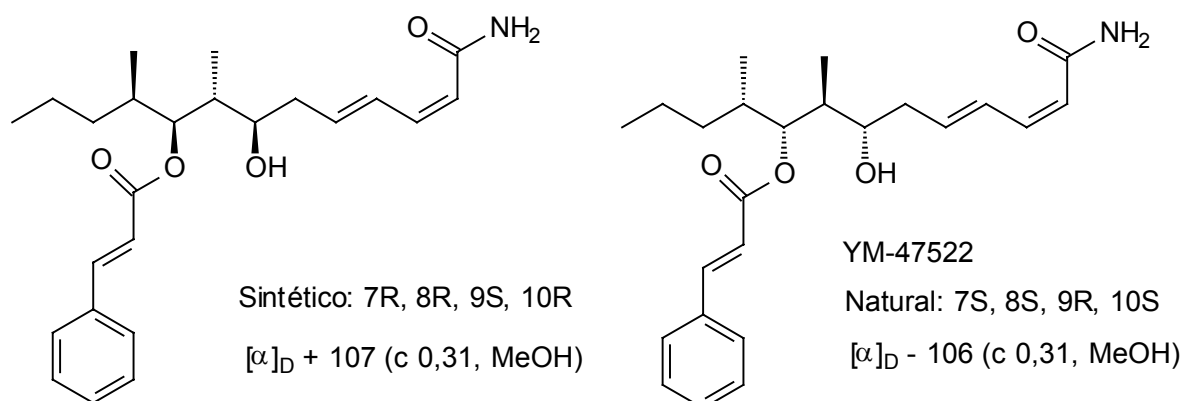


**Figura 6: Síntese enantiosseletiva de um estereoisômero do feromônio do besouro**

***Trogoderma inclusum***

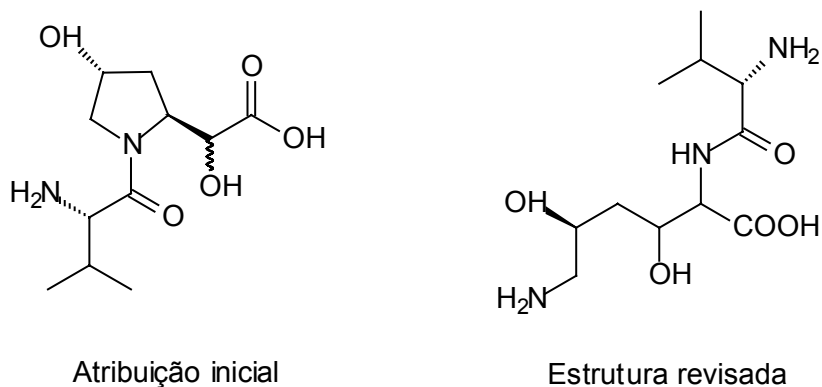
Esta foi a primeira determinação de configuração absoluta de um feromônio sexual de inseto. Através da sua síntese enantiosseletiva de configuração (S)-(+), foi conhecida a configuração absoluta do produto natural como sendo (R)-(-). A substância sintetizada não apresentou atividade biológica, de acordo com o que se acreditava na época. Neste período (início dos anos 70), acreditava-se que dos produtos naturais quirais, apenas um enantiômero era bio-ativo e o antípoda inativo. Em decorrência disso, sínteses de substâncias quirais bio-ativas com alta pureza óptica passaram a ser desenvolvidas.

A síntese do enantiômero do novo e potente antibiótico e também antifúngico YM-47522 isolado pelo grupo da Yamanouchi Pharmaceutical Co, levou ao estabelecimento da estereoquímica absoluta do produto natural.<sup>12</sup> Os dados de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C foram idênticos para os produtos natural e sintético, mas as medidas de rotação ótica apresentaram sinais opostos (figura 7).



**Figura 7: Estabelecimento da estereoquímica absoluta do antibiótico YM-47522. Confirmação por comparação dos valores de rotação específica do produtos sintético com o do natural.**

A estrutura do dipeptídeo e também antibiótico Tü 1718 B, isolado de meio de cultura da bactéria actinomiceta *Streptomyces antibioticus ssp. antibioticus*, foi inicialmente atribuída como sendo L-valil-dihidroxihomoprolina (figura 8), porém descartada por síntese.<sup>13</sup> A estrutura revisada foi sintetizada, confirmada por comparação dos dados de RMN  $^1\text{H}$  do produto natural com os do produto sintético.



**Figura 8: Estruturas inicial e revisada do antibiótico Tu 1718 B, confirmada por RMN  $^1\text{H}$**

A abordagem clássica e sistemática para determinação da estereoquímica de feromônios quirais tem requerido a síntese enantiosseletiva de todos os possíveis isômeros, acoplada com bioensaios para identificação da(s) forma(s) ativa(s).<sup>14</sup> O feromônio sexual da barata *Supella longipalpa* foi isolado e caracterizado sem

atribuição de estereoquímica e, após sintetizado,<sup>15</sup> a estereoquímica do produto natural pode ser atribuída como sendo (2'R, 4'R) (figura 9) por uma combinação dos resultados da síntese, CG quiral e medidas eletrofisiológicas.

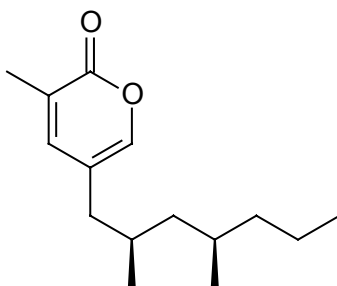


Figura 9: Estrutura do feromônio sexual da barata *Supella longipalpa*

O produto natural extraído da planta rutácea *Glycosmis* spp. "sinharine", uma cinamamida sulfurada possuindo atividade antifúngica, teve sua estrutura tentativamente atribuída pelos dados de seus espectros de massas e de RMN <sup>1</sup>H. Porém, após um reestudo dos dados espectroscópicos, uma estrutura alternativa demonstrou maior coerência. Ambas as estruturas foram sintetizadas<sup>16</sup> através das quais demonstrou-se que a atribuição inicial estava incorreta (figura 10).

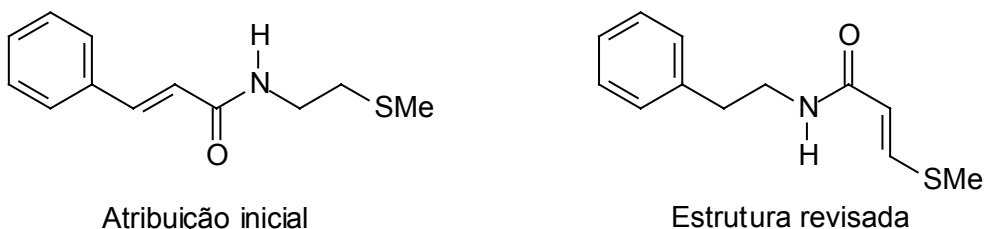
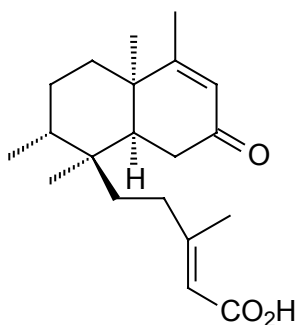


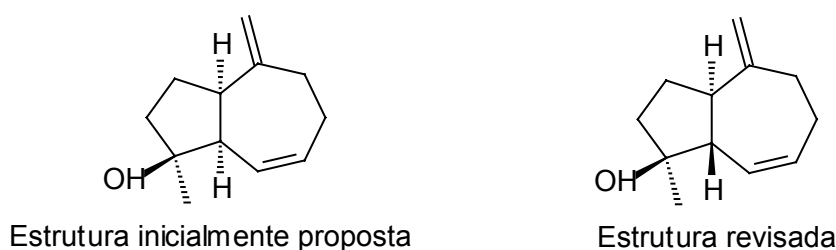
Figura 10: Revisão estrutural da "sinharine". Confirmação por espectros de massas e RMN <sup>1</sup>H

Um ácido diterpênico isolado de sementes das vagens de *Erperua purpurea* Benthams, cuja família possui interessantes atividades biológicas, foi atribuído como sendo o apresentado na figura 11, baseando-se principalmente nas correlações de espectro de RMN <sup>13</sup>C. Este composto foi sintetizado,<sup>17</sup> porém os dados de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C foram divergentes dos publicados para o produto natural. O composto sintético teve sua estrutura confirmada pela técnica de difração de Raios-X, levando à necessidade de futura revisão estrutural para o produto natural.



**Figura 11: Estrutura sintética do ácido diterpênico, confirmada por difração de Raios-X**

Através da técnica do efeito nuclear Overhauser (NOE) foi demonstrada a necessidade de revisão da estrutura inicialmente publicada para o dictamnol, um sesquiterpeno isolado das raízes da *Dictamnus dasycarpus* TURCZ. A estrutura inicialmente proposta para o dictamnol preconizava uma junção *cis* para o esqueleto hidroazuleno (figura 12), e após sua obtenção via síntese,<sup>18</sup> as diferenças apresentadas para os dados de NOE levaram à sugestão de estereoquímica *trans*. O composto com estereoquímica *trans* foi também sintetizado neste trabalho e apresentou correlação coerente com os dados de NOE apresentados pelo produto natural.



**Figura 12: Revisão estrutural para o Dictamnol derivada dos dados de NOE**

Como ilustrado nos poucos exemplos selecionados descritos acima, a síntese orgânica teve e, continua tendo, um papel decisivo na determinação estrutural de produtos naturais e na disponibilização dos mesmos para testes de atividade biológica.

### 1.3. LACTONA ISOLADA DE *Otoba parvifolia*

A família das Myristicaceae, à qual pertence a noz-moscada, sempre gerou interesse fitoquímico devido o seu grande emprego na medicina popular para as mais diversas finalidades.<sup>19</sup> Este interesse contribuiu para o isolamento e identificação de centenas de substâncias pertencentes às mais variadas classes, tais como alcalóides, neolignanas, lignanas, flavonóides, terpenóides, etc.

A *Otoba parvifolia* é uma árvore de porte (figura 13), distribuída por toda Amazônia latino-americana e particularmente em bosques heterogêneos de colinas altas (caso da Bolívia, Peru e Equador) onde é conhecida como “sangue de touro”, e também muito comum no Acre onde é conhecida como “ucuúba” e “tauá”.<sup>20</sup>

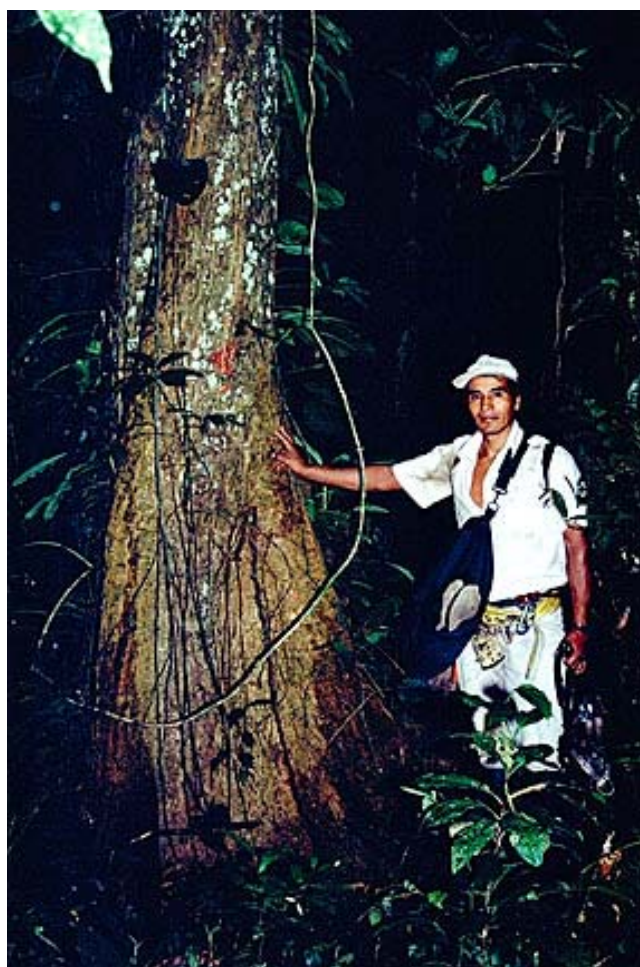


Figura 13: Foto ilustrativa de uma árvore de *Otoba parvifolia* de grande porte

Um estudo fitoquímico de parte dos frutos, amêndoas e pericarpo, de *Otoba parvifolia* (Mkgf.) A. Gentry (Myristicaceae) (figura 14 e 15) coletados na região de Humaitá-Amazônia levou Ferreira e colaboradores<sup>19</sup> a isolar seis substâncias às quais foram atribuídas as estruturas inéditas mostradas na figura 16.



Figura 14: Foto ilustrativa dos frutos de *Otoba parvifolia*



Figura 15: Foto ilustrativa da escala dos frutos de *Otoba parvifolia*

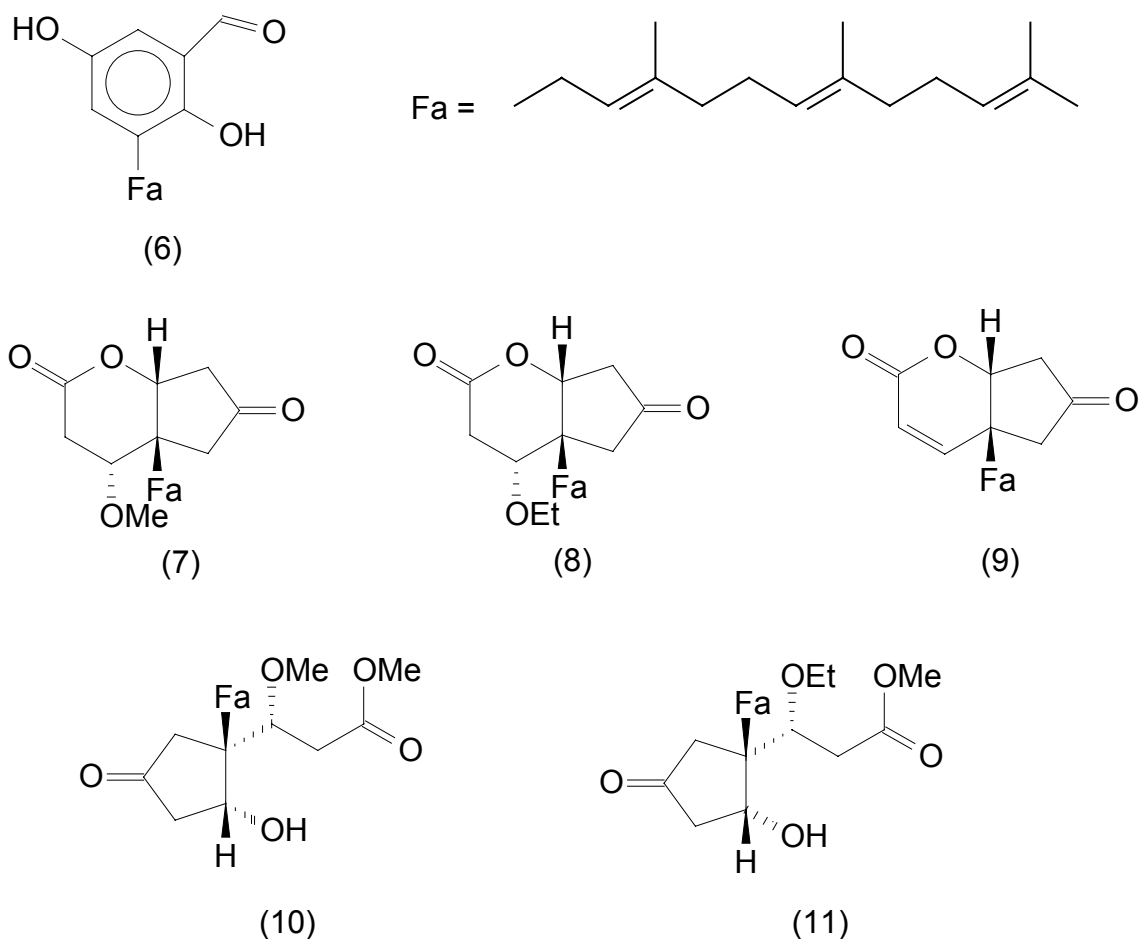
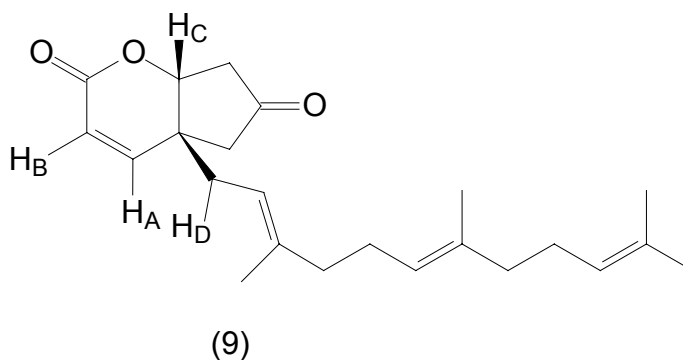


Figura 16: Substâncias isoladas de *Otoba parvifolia*

Os compostos (9) e uma mistura de (7) + (9), quando submetidos a testes biológicos, apresentaram uma atividade antimicrobiana *in vitro* igual ou superior à da tetraciclina, antibiótico de amplo espectro efetivo contra uma grande variedade de microrganismos.<sup>21</sup> Os microrganismos utilizados nos testes biológicos foram: *Peptococcus sp*, *Streptococcus pyogenes* e *faecalis*, *Staphylococcus aureus* e *epidermides*, *Bacteroides fragilis* e *melaninogenicus*, *Clostridium sphenoides*, *perfringens* e *septicum*.

Além da interessante atividade biológica, outro aspecto que mereceu atenção foi o espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto (9) que apresentou um sinal em 7,13 ppm com multiplicidade de duplo duplo dubleto (ddd), com constantes de acoplamento de 10, 6 e 1 Hz. Este sinal foi atribuído<sup>19</sup> ao hidrogênio H<sub>A</sub> (figura 17).





**Figura 17: Primeira proposta estrutural para lactona isolada de *Otoba parvifolia***

Para justificar a multiplicidade observada, os autores sugeriram um acoplamento vicinal do hidrogênio  $H_A$  com  $H_B$  e dois acoplamentos em "W" a longa distância, com  $H_C$  e  $H_D$ .

Um estudo visando a comprovação desta estrutura proposta foi iniciado por Boscaini<sup>22</sup>, baseando-se na síntese de um composto modelo contendo o grupamento metila no lugar da farnesila da molécula natural, conforme o esquema mostrado na figura 18.

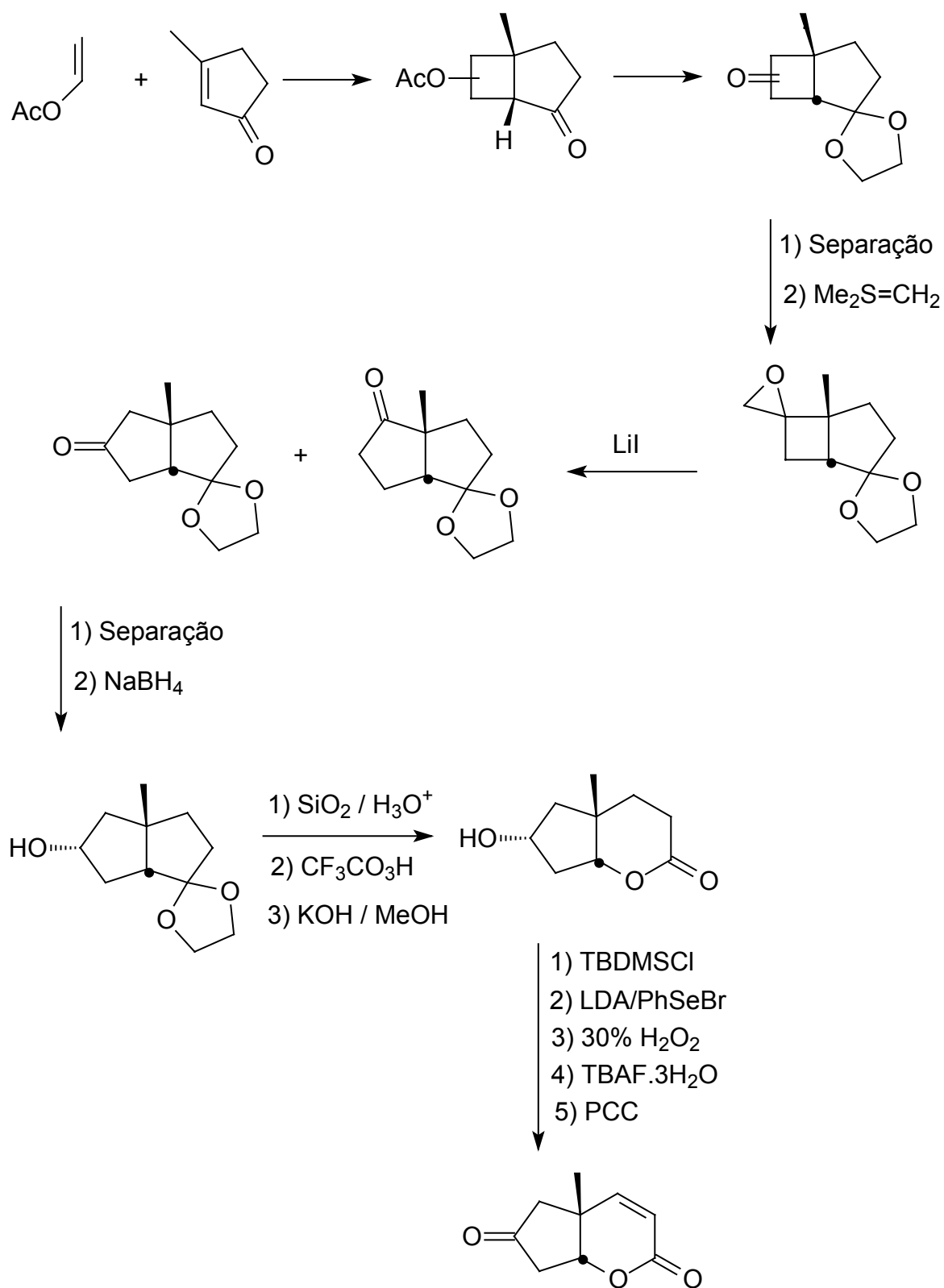
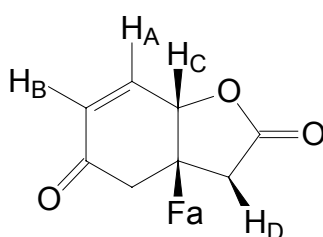


Figura 18: Síntese de um composto modelo para comprovação estrutural de (9)

Porém, antes mesmo do trabalho de síntese do composto modelo de **(9)** ter sido finalizado, esta estrutura foi revista.<sup>23</sup> O alto valor da constante de acoplamento de H<sub>A</sub> com H<sub>C</sub>, em torno de 6 Hz, estava bem acima dos valores usuais para este tipo de acoplamento, geralmente em torno de 1 a 2 Hz. Além disso, estudos mais detalhados de espectrometria de massas por ionização química (utilizando NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub> e isobutano como gases reagentes) e um reestudo dos espectros de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, fizeram com que os autores formassem uma nova proposta estrutural para o composto isolado (figura 19).



(12)

**Figura 19: Segunda proposta estrutural para lactona isolada de *Otoba parvifolia***

Nesta estrutura **(12)**, o ddd do hidrogênio H<sub>A</sub> seria devido a dois acoplamentos vicinais com H<sub>B</sub> e H<sub>C</sub> (J = 10 e 6 Hz, respectivamente) e um acoplamento em “zig-zag” com H<sub>D</sub>, com constante de 1 Hz.

Neste ponto, estudos adicionais foram efetuados<sup>24</sup> com os frutos de *Otoba parvifolia*, com o intuito de isolar e identificar novos intermediários catabólitos e novas substâncias biologicamente ativas. Assim, o reestudo do extrato clorofórmico das amêndoas dos frutos forneceu mais duas substâncias inéditas **(13 e 14)**, além de uma quantidade adicional da lactona bioativa, sendo que o reestudo do extrato clorofórmico do pericarpo dos frutos forneceu mais uma substância inédita **(15)**, isolada na forma do éster metílico depois de reação com diazometano (figura 20).

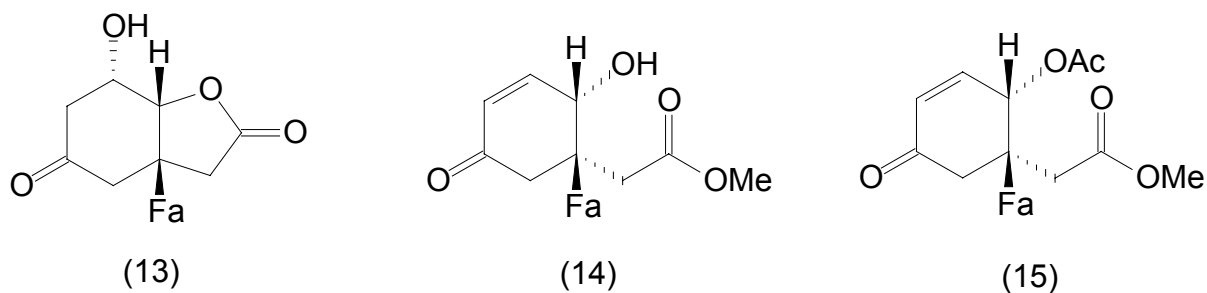


Figura 20: Novas substâncias isoladas de *Otoba parvifolia*

No intuito de confirmar a estrutura proposta para o produto natural (12), a síntese de um composto modelo (16) foi realizada por J. T. B. Ferreira e colaboradores<sup>25</sup> (figura 21).

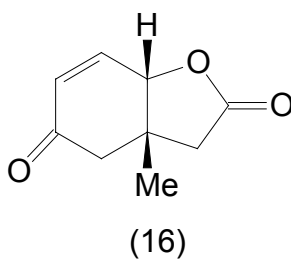


Figura 21: Composto modelo sintetizado por Ferreira e colaboradores

A seguinte rota sintética foi utilizada para a obtenção do composto modelo (16) (figura 22).

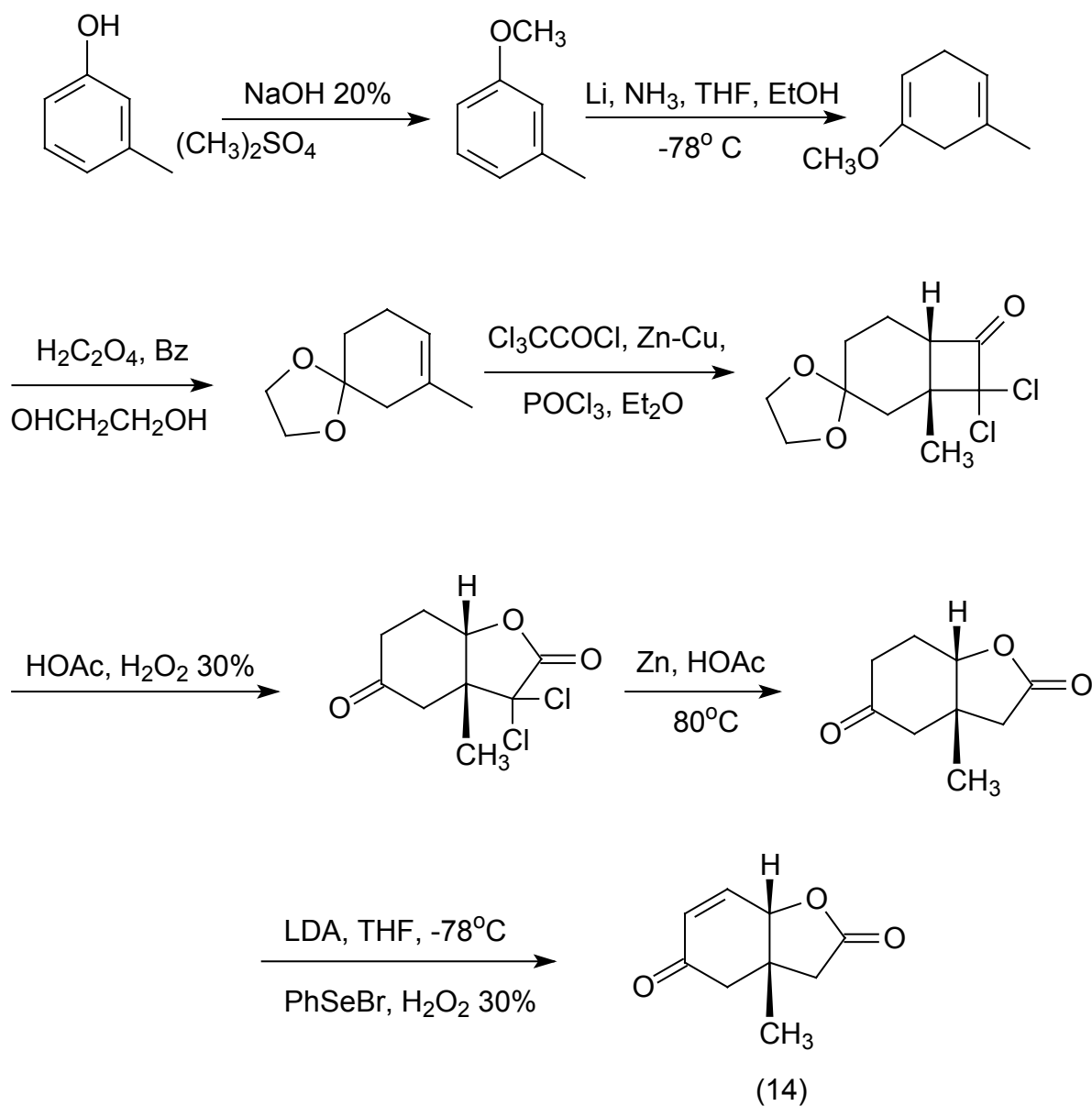
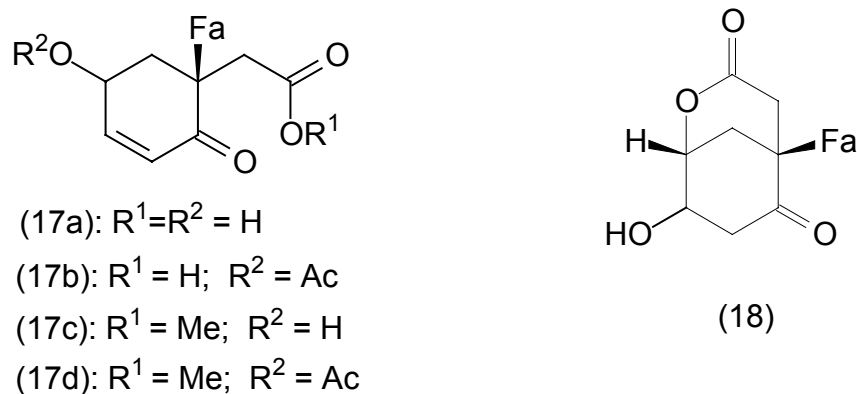


Figura 22: Rota sintética para a síntese do composto modelo (14)

Contudo, os dados espectroscópicos do produto sintético não estavam em boa concordância com os do produto natural. Como não existe dúvida a respeito da estrutura do composto sintético, uma nova estrutura deveria ser proposta para a substância natural.

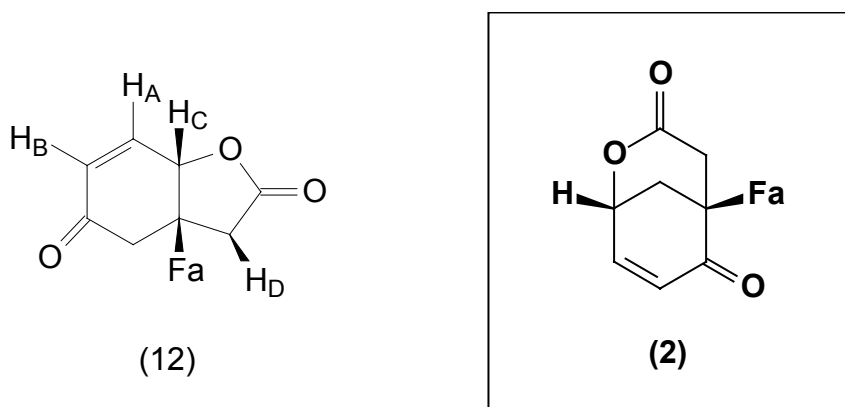
Este fato motivou O. R. Gottlieb e colaboradores<sup>26</sup> a publicarem um novo trabalho no qual foram apresentadas três novas substâncias, (17a), (17b) e (18)

(figura 23). Os derivados (17c) e (17d), foram obtidos pela metilação respectiva de (17a) e (17b) com diazometano e também foram caracterizados neste trabalho.



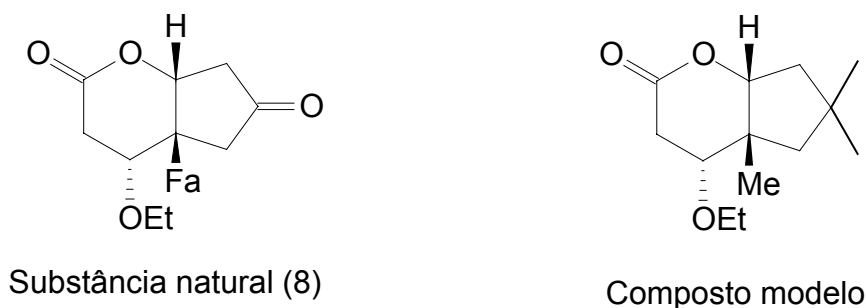
**Figura 23: Substâncias adicionais isoladas de *Otoba parvifolia***

Também foi apresentada neste trabalho a revisão estrutural da lactona em questão de (12) para (2), onde foi atribuída a estereoquímica relativa *sin* para os dois centros estereogênicos presentes na molécula, representados como (*R*, *R*) no referido trabalho (figura 24).



**Figura 24: Revisão estrutural de (12) para (2)**

Outros estudos visando a síntese de estruturas propostas para as substâncias isoladas de *Otoba parvifolia* foram realizados. Constantino e colaboradores<sup>27</sup> estudaram a síntese de um composto modelo para a estrutura (8) (figura 25).



**Figura 25: Composto modelo para a substância natural (8)**

Observam-se duas diferenças estruturais entre a substância natural e o composto modelo, a mudança do grupo farnesila pela metila e a ausência da função carbonila.

A rota sintética utilizada (figura 26) permitiu a obtenção do composto modelo em rendimento global de 17% em apenas três etapas reacionais. Apesar da rota ter levado à obtenção do composto modelo com a mesma estereoquímica do produto natural, a comprovação da estrutura proposta para a substância natural (8) não foi realizada neste trabalho.

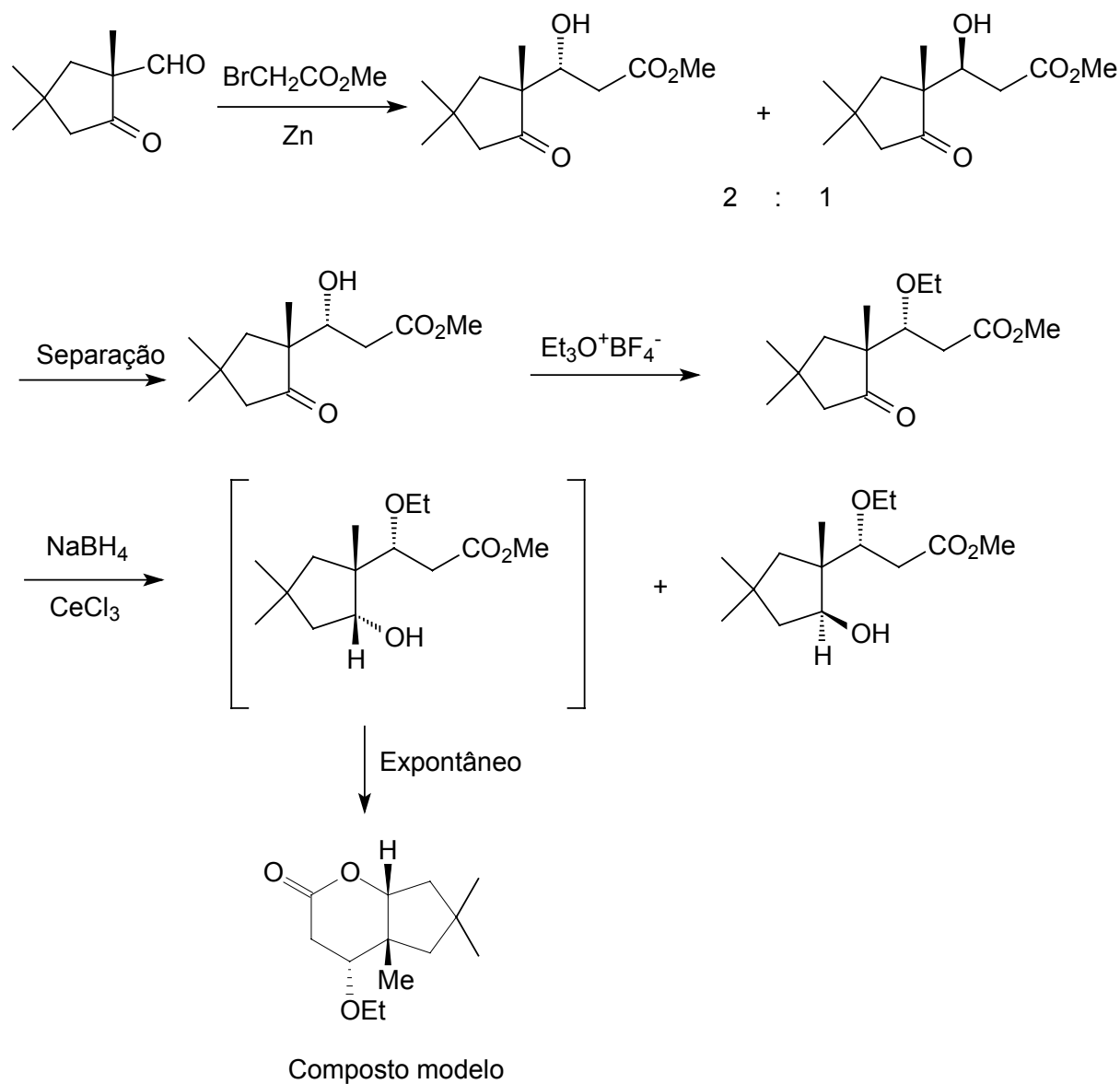
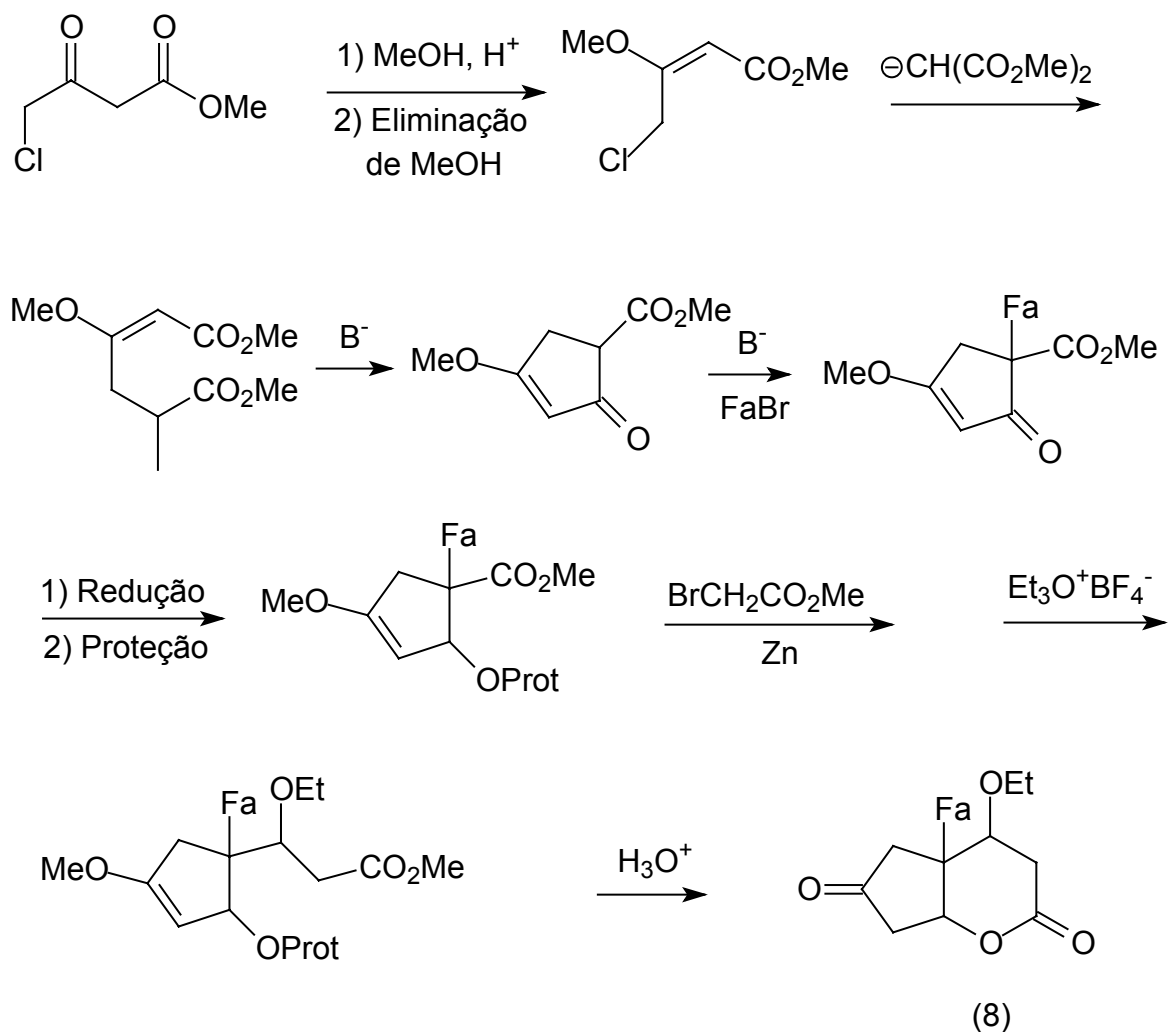


Figura 26: Rota sintética utilizada para síntese de composto modelo de (8)

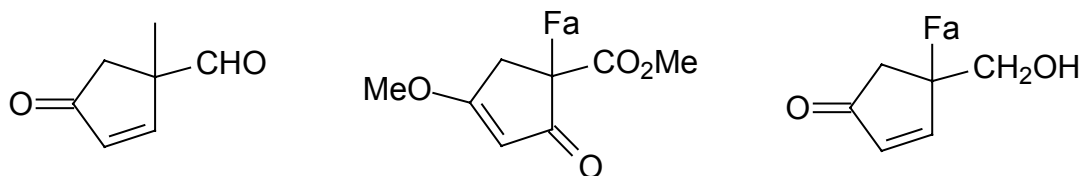
A síntese dos compostos naturais (7) a (11) da figura 16 também foi objetivo de estudos de dissertação de mestrado de Barbieri<sup>28</sup>. O objetivo inicial seria a síntese total da lactona (8), conforme ilustra a figura 27.





**Figura 27: Proposta inicial de rota sintética para síntese total da lactona (8)**

Como resultado deste trabalho foi publicada a síntese dos intermediários apresentados na figura 28, tanto com o grupo metila como com o grupo farnesila.



**Figura 28: Intermediários chaves para a síntese da lactona (8)**

### 1.3.1. BIOSSÍNTESE

A proposta biossintética que será apresentada a seguir (figura 29) foi feita pelos autores<sup>19</sup> que trabalharam na identificação dos produtos isolados de *Otoba parvifolia* com base nas estruturas determinadas antes da realização deste trabalho.

Segundo esta proposta, as substâncias inéditas isoladas têm a sua origem biossintética, provavelmente, no ácido homogentísico (**6**). Uma alquilação deste com pirofosfato de farnesila resultaria no intermediário (**12**) que por subsequente redução seletiva levaria à formação do intermediário (**13**). Este poderia seguir uma das rotas biossintéticas mostradas na figura 29 que são indicadas a seguir:

- acetilação e O-metilação levando à substância (**9**);
- lactonização levando à substância (**2**) e subsequente adição de água levando à substância (**7**);
- O-metilação levando à substância (**8**).

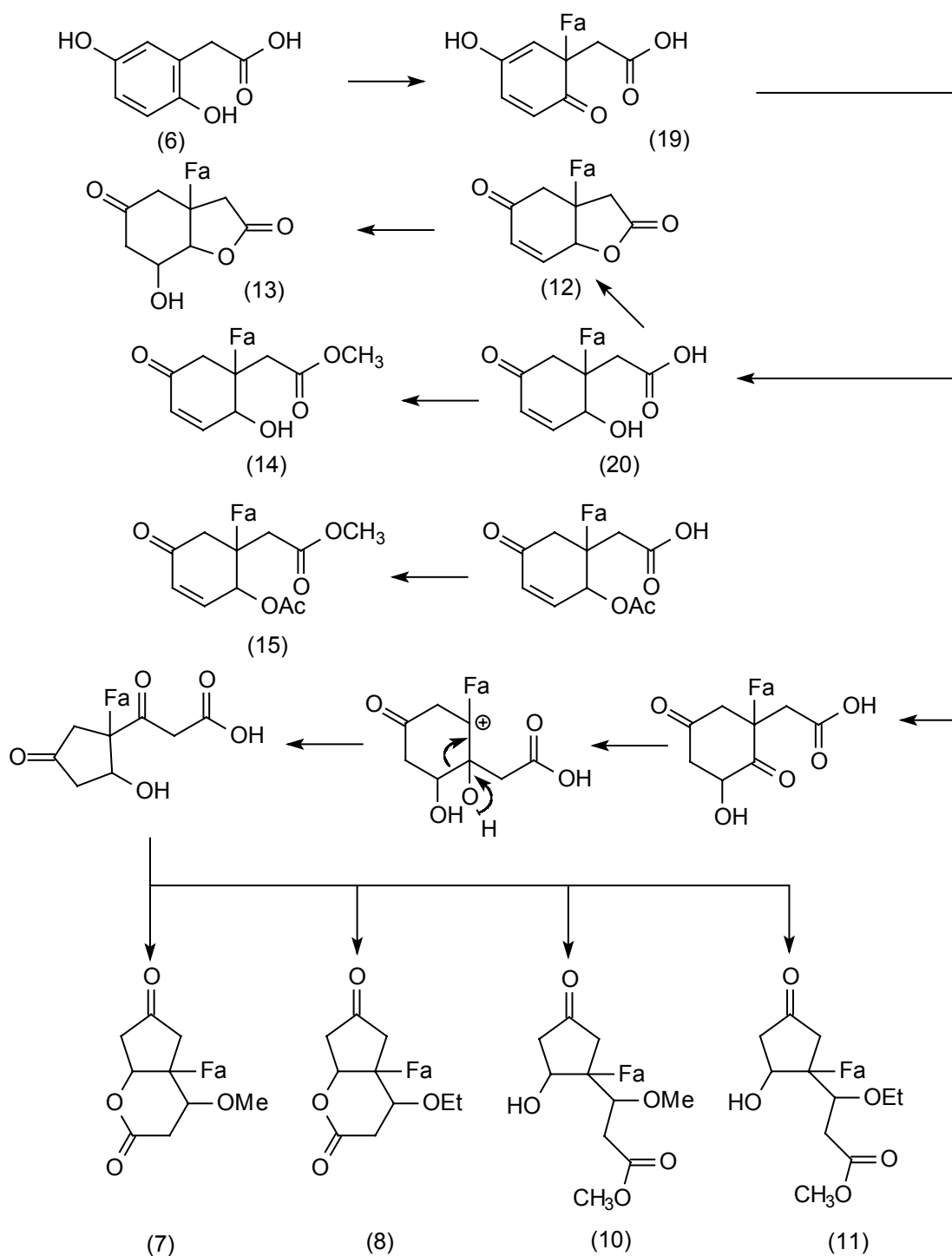


Figura 29: Proposta biossintética original para as substâncias isoladas de *Otoba parvifolia*

## 1.4. ALGUMAS METODOLOGIAS EMPREGADAS PARA A OBTENÇÃO DE LACTONAS

A funcionalização lactônica é amplamente encontrada em produtos naturais o que desperta o interesse para uma crescente procura de metodologias que promovam tais reações.<sup>29</sup>

A maneira mais direta para a formação de uma lactona requer reação de ciclização intramolecular de uma molécula bifuncional, como por exemplo um hidróxi ácido, sendo que as condições devem ser controladas de tal maneira a minimizar a reação intermolecular concorrente.

O tamanho do anel lactônico desempenha um importante papel na velocidade do processo. Illuminati e Mandolini<sup>30</sup> publicaram um interessante trabalho sobre o perfil de reatividade da reação de lactonização envolvendo uma reação de substituição nucleofílica intramolecular de um carboxilato com um brometo. Em geral, a ordem de reatividade de tamanho de anel de  $5 > 6 > 4 > 7 > 3 > 8-10$  é aplicável. A figura 30 apresenta a escala de reatividade,<sup>31</sup> sendo as velocidades relativas das reações estudadas listados na tabela 1.<sup>32</sup>

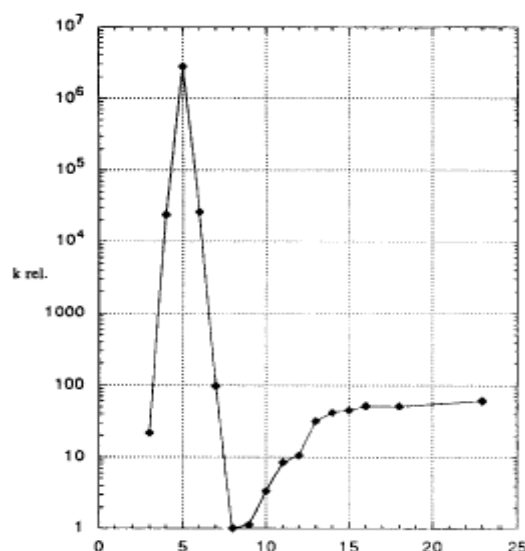


Figura 30: Escala de reatividade para formação de lactonas de ácidos  $\omega$ -bromo carboxílicos

TABELA 1 – VELOCIDADE RELATIVA DE CICLIZAÇÃO DO ÂNION DIETIL ( $\omega$ -BROMOALQUIL) MALONATO EM FUNÇÃO DO TAMANHO DO ANEL<sup>32</sup>

Tamanho do Anel	Velocidade Relativa
4	0,58
5	833
6	1,0
7	$8,7 \times 10^{-3}$
8	$1,5 \times 10^{-4}$
9	$1,7 \times 10^{-5}$
10	$1,4 \times 10^{-6}$
11	$2,9 \times 10^{-6}$
12	$4,0 \times 10^{-4}$
13	$7,4 \times 10^{-4}$
17	$2,9 \times 10^{-3}$
21	$4,3 \times 10^{-3}$

Fatores estereoeletrônicos também afetam a lactonização sendo observado que a formação de anéis bicíclicos pode ser bastante dificultada.

O tamanho do anel pode ser empregado para classificar as lactonas<sup>33</sup> em simples, compreendendo anéis de até sete átomos, médias, com anéis que variam de 8 a 11 átomos constituintes e macrolídeos, lactonas com mais de 12 átomos.

As metodologias de lactonização abordadas a seguir estão direcionadas para a obtenção de lactonas simples, sendo que trabalhos interessantes de revisão para obtenção de lactonas de anéis médios<sup>34</sup> e de macrolídeos<sup>35</sup> podem ser encontrados em literatura.

### 1.4.1. LACTONIZAÇÃO DE HIDRÓXI ÁCIDOS E HIDRÓXI ÉSTERES

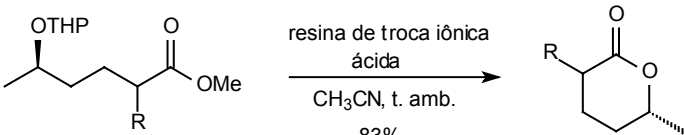
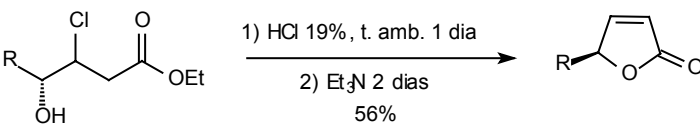
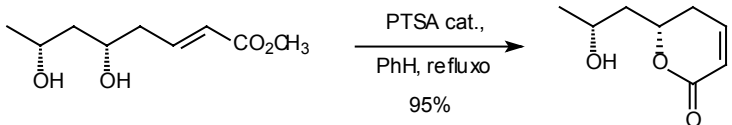
De todas as reações de formação de lactonas, a lactonização de hidróxi ácidos é a mais direta e geral.<sup>33</sup> Várias metodologias foram desenvolvidas, envolvendo a ativação de um dos grupos reacionais, hidroxila ou carboxila, ou mesmo de ambos.

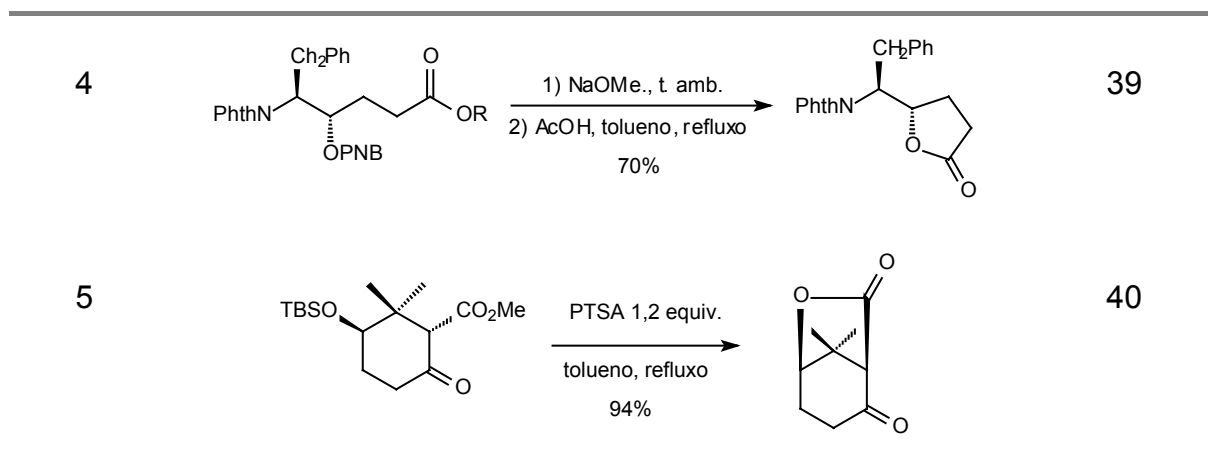
As metodologias vão desde simples lactonização térmica até reações com utilização de reagentes mais elaborados com mais de uma etapa reacional.

#### 1.4.1.1. Catálise ácida

Lactonas simples e algumas estruturalmente mais complexas, mas de formação favorecida, podem ser obtidas pela reação de ciclodesidratação de hidróxi ácidos ou reação similar com hidróxi ésteres, por catálise ácida. A tabela 2 ilustra alguns destes exemplos de literatura envolvendo hidróxi ésteres sendo que inúmeros exemplos são descritos para hidróxi ácidos.

TABELA 2 - REAÇÕES DE LACTONIZAÇÃO VIA CATÁLISE ÁCIDA

Entrada	Reação	Referência
1		36
2		37
3		38



#### 1.4.1.2. Lactonização com diciclohexil carbodiimida (DCC)

Esta reação, introduzida por Keck,<sup>41</sup> utiliza a estratégia da ativação da carboxila para aumentar a eficiência do processo, sendo utilizada inclusive na obtenção de macrolídeos. A tabela 3 contém alguns exemplos de lactonas obtidas através desta metodologia.

TABELA 3 - REAÇÕES DE LACTONIZAÇÃO COM DCC

Entrada	Reação	Referência
1		42
2		43
3		44

### 1.4.1.3. Lactonização de Corey

Para superar a dificuldade de formação de lactonas médias e de macrolídeos, Corey<sup>45</sup> introduziu uma metodologia de "dupla ativação" dos grupos reagentes da reação de lactonização. Nesta reação tem sido sugerido que o reagente, dissulfeto de dipiridila, forma inicialmente o tioéster de piridila e o nitrogênio heterocíclico atua como base na desprotonação da função álcool do hidróxi ácido, de acordo com o mecanismo proposto<sup>45-47</sup> resumido na figura 31. Isto leva a um intermediário no qual uma ligação de hidrogênio pode aumentar a reatividade da carbonila, levando a bons rendimentos.

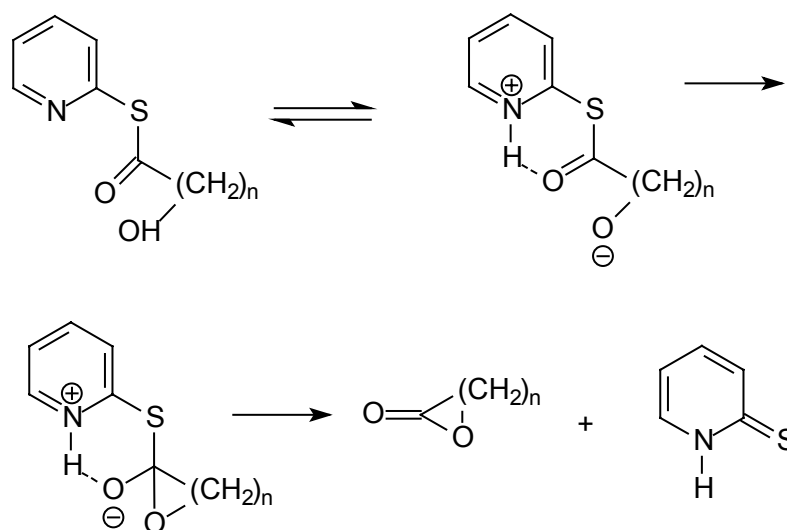
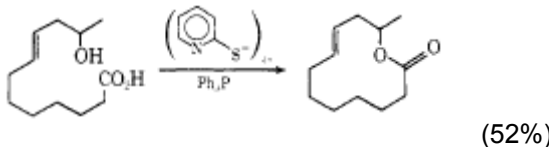
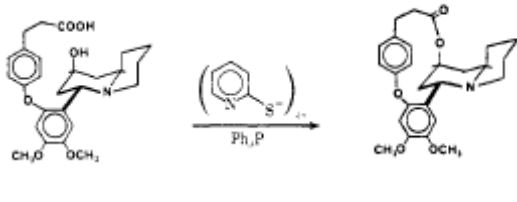


Figura 31: Mecanismo para lactonização com dupla ativação funcional

A tabela 4 apresenta alguns exemplos de lactonizações empregando estas condições.



TABELA 4 – EXEMPLOS DA LACTONIZAÇÃO DE COREY

Entrada	Reação	Referência
1		48
2		49

#### 1.4.1.4. Lactonização de Mitsunobu

Reações empregando azodicarboxilato de etila (DEAD), ou de alquila, e trifenilfosfina são frequentemente descritas como "condições de Mitsunobu".<sup>50,51</sup> Uma característica muito importante desta reação é a inversão de centro estereogênico, se houver, do carbono ligado à hidroxila do hidróxido ácido precursor da lactona.

Para esta reação, é proposta<sup>51</sup> a passagem por um intermediário dipolar, um carboxilato de alcoxifosfônio (figura 32). As reações concorrentes para este sistema de reagentes são principalmente as de dimerização e também de eliminação da hidroxila.

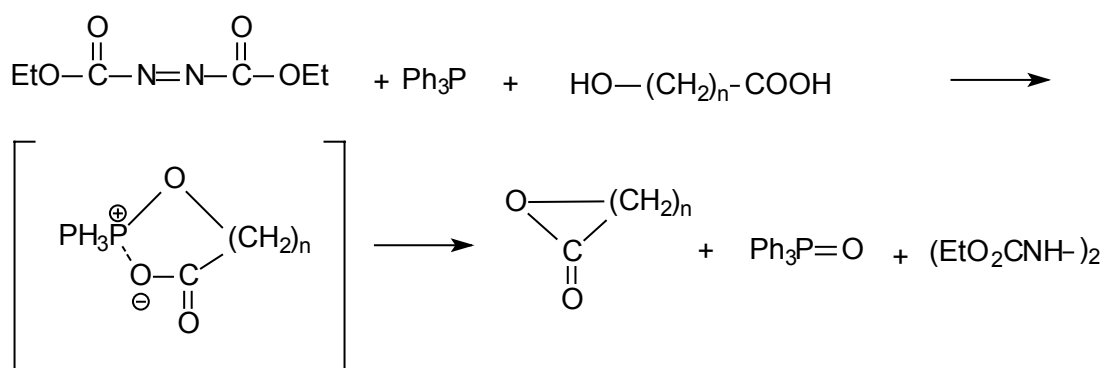
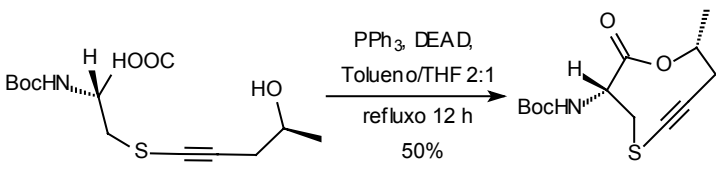
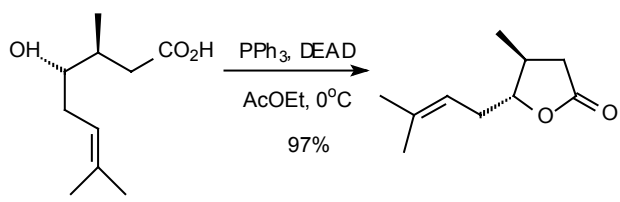
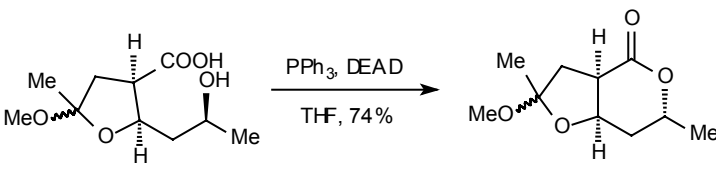


Figura 32: Intermediários reacionais propostos para a lactonização de Mitsunobu

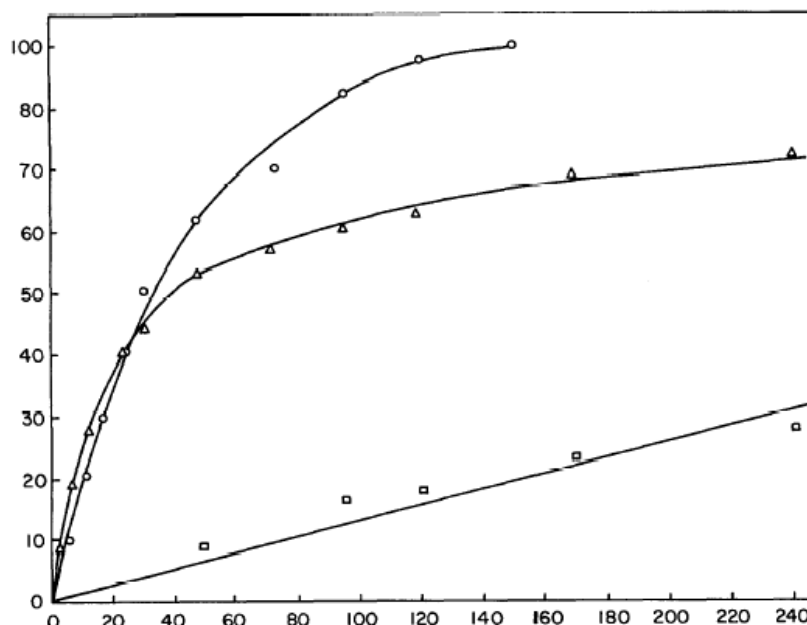
A tabela 5 apresenta alguns exemplos de lactonizações empregando estas condições.

TABELA 5 – EXEMPLOS DE LACTONIZAÇÃO DE MITSUNOBU

Entrada	Reação	Referência
1		52
2		53
3		54

#### 1.4.1.5. Lactonização por catálise enzimática em solventes orgânicos anidros

As reações de biocatálise em solventes orgânicos anidros têm sido empregadas na obtenção de várias lactonas por serem de fácil purificação e pela sua estereosseletividade para os casos aplicáveis. Lipases como *Pseudomonas sp.*, pancreática (PPL), *Rhizopus japonicus*, *Rhizopus delmeri* *Candida cylindracea* e outras têm sido empregadas<sup>55</sup> em reações de lactonização de hidróxi ésteres em vários solventes orgânicos. Nestes trabalhos é descrita<sup>56</sup> uma grande dependência da conversão de hidróxi ésteres à lactonas em função da estrutura dos precursores. A figura 33 ilustra um exemplo comparativo desta dependência.



Escalas: y = conversão, %; x = tempo, h.

**Figura 33: Dependência da estrutura de γ-hidróxi ésteres na lactonização com lipase (PPL)<sup>56</sup>**

(a) ○ – γ-hidróxi butirato de metila;

(b) △ - (+)-γ-hidróxi γ-metil butirato de metila;

(c) □ - (R)-(-)-γ-hidróxi γ-metil butilrato de metila.

Condições: 6 mmol hidróxi éster, 0,9 g enzima, 30 ml éter seco, agitação a 100 rpm e 25°C.

A reação concorrente de esterificação intermolecular também ocorre nestas condições, e novamente exibe dependência estrutural<sup>57</sup> do hidróxi éster na resultante lactonização ou oligomerização.

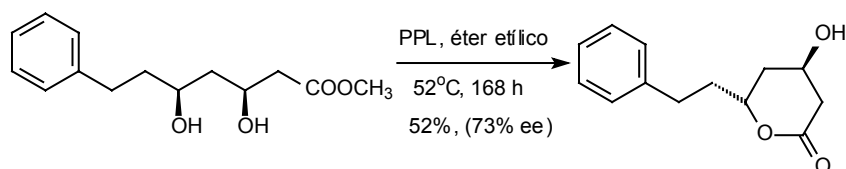
A tabela 6 apresenta alguns exemplos de lactonizações intramoleculares empregando estas condições.

**TABELA 6 – LACTONIZAÇÃO DE HIDRÓXI ÉSTERES POR CATÁLISE ENZIMÁTICA**

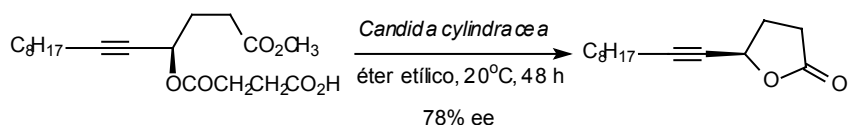
Entrada	Reação	Referência
1	<p><i>Candida antarctica</i>  <i>t</i>-BuOMe, 20°C, 24 h  R = Me: conversão 54 %, 11% ee  R = Ph: conversão 71 %, 16% ee</p>	58

2

59



3



60

#### 1.4.1.6. Lactonização de hidróxi ácidos e hidróxi ésteres por outros métodos

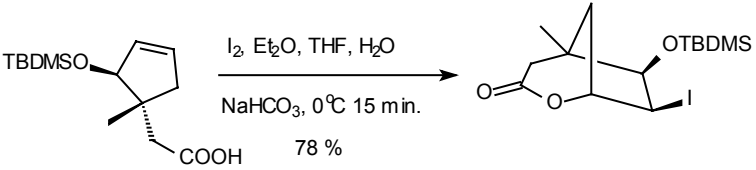
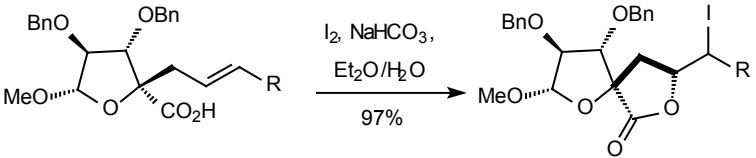
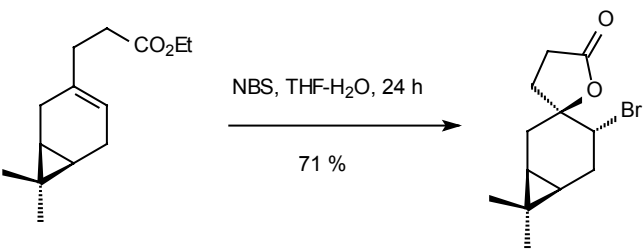
Uma série enorme envolvendo outras metodologias é encontrada em literatura para preparação de lactonas a partir de hidróxi ácidos e hidróxi ésteres. Cita-se a seguir alguns exemplos deles.

- Lactonização de Masamune<sup>61</sup> (lactonização do derivado hidróxi tioéster com trifluoroacetato mercúrico);
- Lactonização de Yamaguchi<sup>62</sup> (cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla);
- Lactonização de Mukayama<sup>63</sup> (iodeto de 2-cloro-1-metil-piridônio);
- Lactonização de hidróxi éster com imidazol;<sup>64</sup>
- Lactonização de hidróxi éster com cloreto de zinco e peneiras moleculares;<sup>65</sup>
- Lactonização de hidróxi éster com hidreto de potássio;<sup>66</sup>
- Lactonização de hidróxi ácidos com utilização de microondas com e sem solvente;<sup>67</sup>
- Lactonização de hidróxi ácidos com óxido de bis{tributil estanana}.<sup>68</sup>

### 1.4.2. HALOLACTONIZAÇÃO

Tal como a ciclização de hidróxi ácidos, a reação de ciclização de ácidos insaturados via halolactonização tem sido extensamente utilizada para obtenção de lactonas, especialmente a reação de iodolactonização. A tabela 7 apresenta alguns exemplos de aplicação desta metodologia.

TABELA 7 – EXEMPLOS DE REAÇÕES DE HALOLACTONIZAÇÃO

Entrada	Reação	Referência
1		69
2		70
3		71

## 2. OBJETIVOS

A nova estrutura proposta para o produto natural (2), ainda não comprovada, associada à atividade biológica apresentada pelo mesmo, motivaram propostas de rotas sintéticas que permitissem a síntese de um composto modelo (1), com um grupo metila no lugar da farnesila (figura 34).

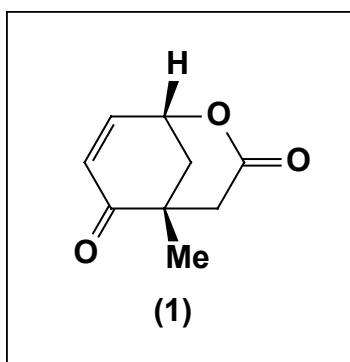


Figura 34: Composto modelo (1) para elucidação estrutural de (2)

Neste sentido duas rotas sintéticas foram inicialmente elaboradas, uma aquiral, que permitiria a comprovação do esqueleto carbônico presente no produto natural e outra quiral, visando a síntese total com possibilidade de se determinar a estereoquímica absoluta do produto natural por comparação dos valores de rotação específica deste com a do produto sintético.

Dificuldades encontradas nas duas rotas iniciais motivaram à elaboração de uma terceira rota sintética, aquiral, tendo como material de partida a cicloexenona e como etapa chave uma reação de iodolactonização.

Testes biológicos com os compostos modelo e com o produto obtido da síntese total também faziam parte dos objetivos iniciais, uma vez que nos permitiriam avaliar a influência tanto da estereoquímica como da farnesila na interessante atividade biológica observada para a lactona natural.

### 3. ANÁLISES RETROSSINTÉTICAS E PROPOSTAS DE SÍNTESE

#### 3.1. ROTA RACÊMICA 1

A análise retróssintética mostrada a seguir (figura 35) ilustra a síntese do composto modelo racêmico, partindo-se do monoetilenocetal da ciclohexanodiona (23).

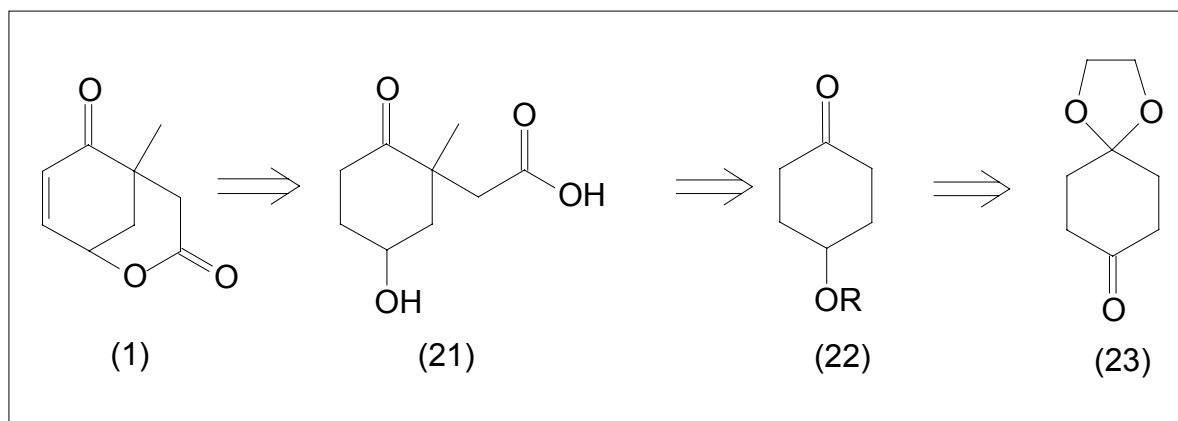
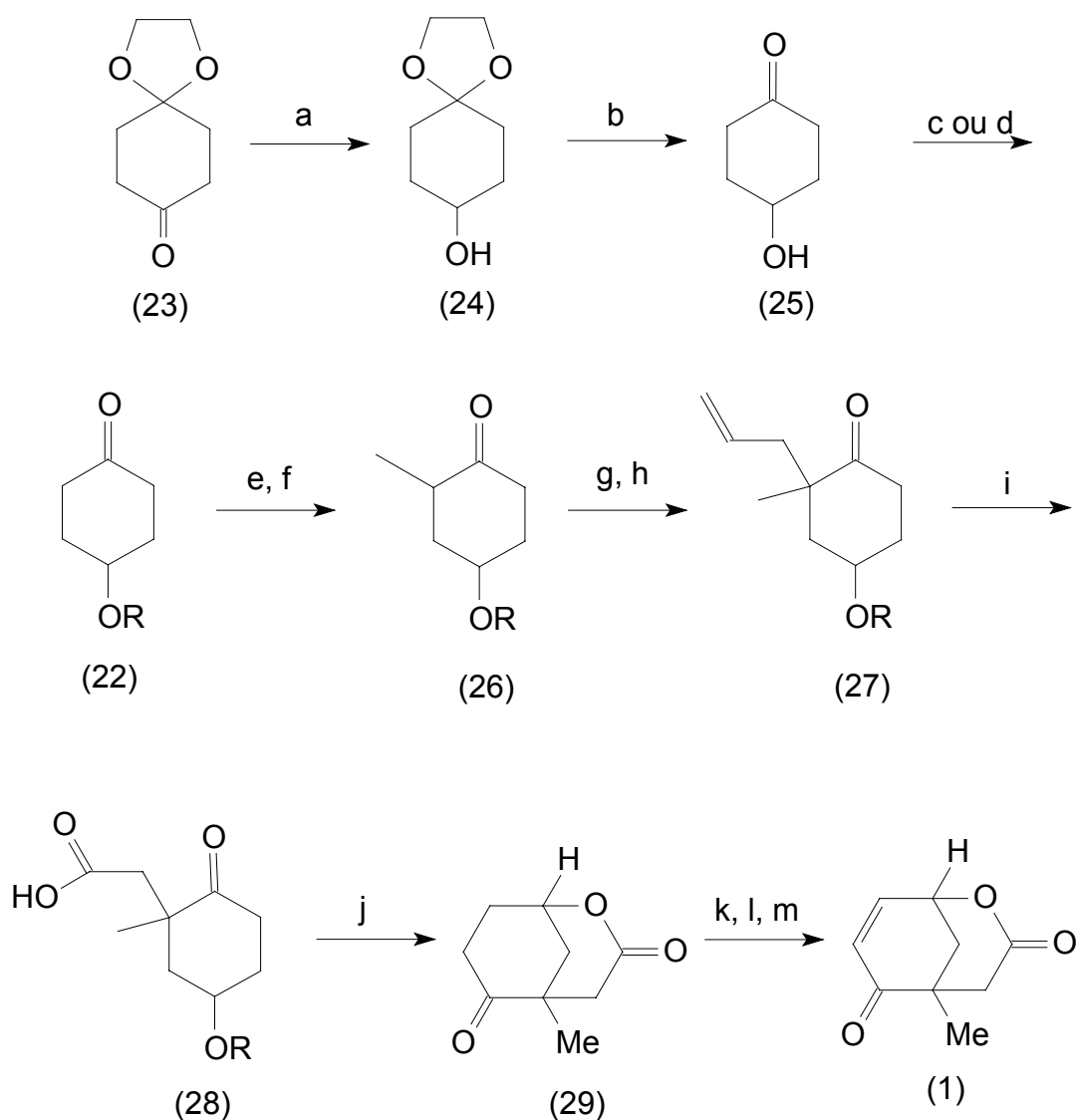


Figura 35: Análise retróssintética para rota racêmica 1

Através desta análise retróssintética elaborou-se a seguinte proposta de síntese:



a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ . b)  $\text{H}_3\text{O}^+$ . c) DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MEMCl. d) imidazol, DMF, TBDMSCl. e) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ . f) MeI. g)  $t\text{-BuOK}$ ,  $t\text{-BuOH}$ , t.a. h) brometo de alila. i)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ . j)  $\text{H}_3\text{O}^+$ . k) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ . l) TMSCl. m)  $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2$ , p-benzoquinona.

**Esquema 1: Proposta de rota sintética racêmica 1**



### 3.2. ROTA QUIRAL

Partindo-se do ácido quínico como material de partida quiral, estruturou-se a retrossíntese (figura 36) para a obtenção do composto modelo com a estereoquímica desejada.

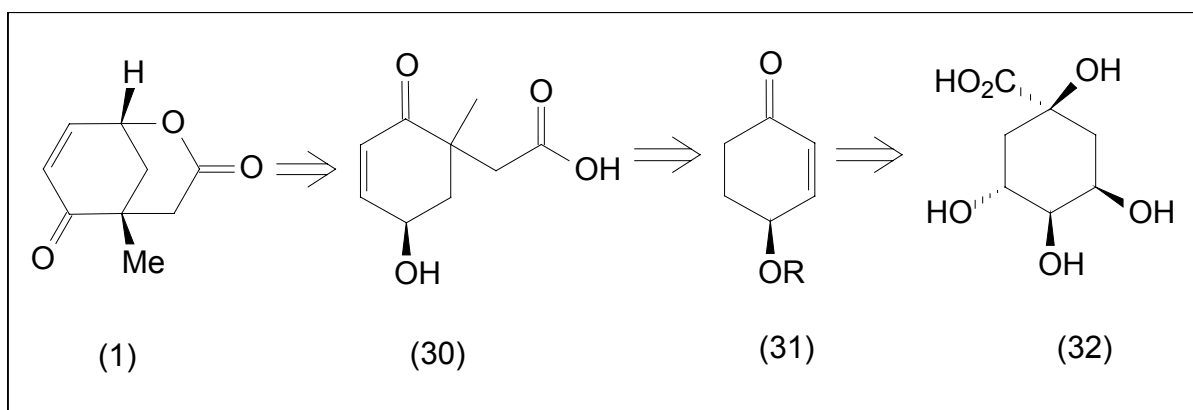
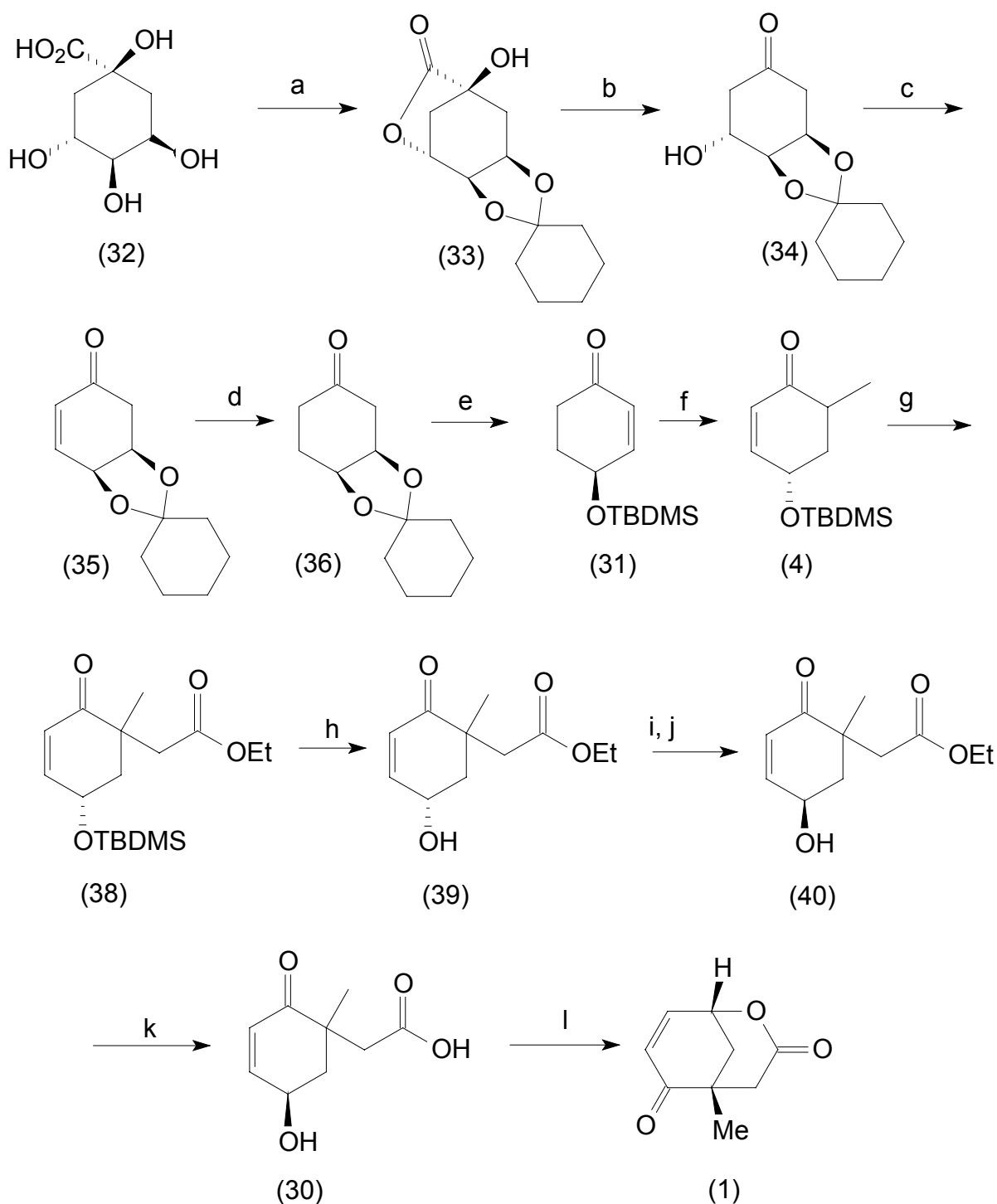


Figura 36: Análise retrossintética para rota quiral

A seguinte sequência reacional foi planejada de acordo com a análise retrossintética apresentada acima.



a) Cicloexanona, PTSA, benzeno, refluxo 5h. b) (1) NaBH<sub>4</sub>, EtOH; (2) NaIO<sub>4</sub>, pH 7,0. c) Ac<sub>2</sub>O, (i-Pr)<sub>2</sub>NEt, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C. d) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, 50psi. e) DBU, TBDMSCl, benzeno, refluxo. f) (1) LDA, THF, -78°C; (2) MeI g) (1) LDA, THF, -78°C; (2) bromoacetato de etila. h) HCl 2% em etanol. i) Ph<sub>3</sub>P, DEAD, THF, ácido p-nitrobenzóico. j) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH. k) LiOH aq., HCl l) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

**Esquema 2: Proposta de rota sintética quiral**

### 3.3. ROTA RACÊMICA 2

Partindo-se de precursor de fácil disponibilidade, a cicloexenona, foi planejada a análise retrossintética apresentada na figura 37, tendo como etapa determinante a migração da dupla ligação de (43) para (42).

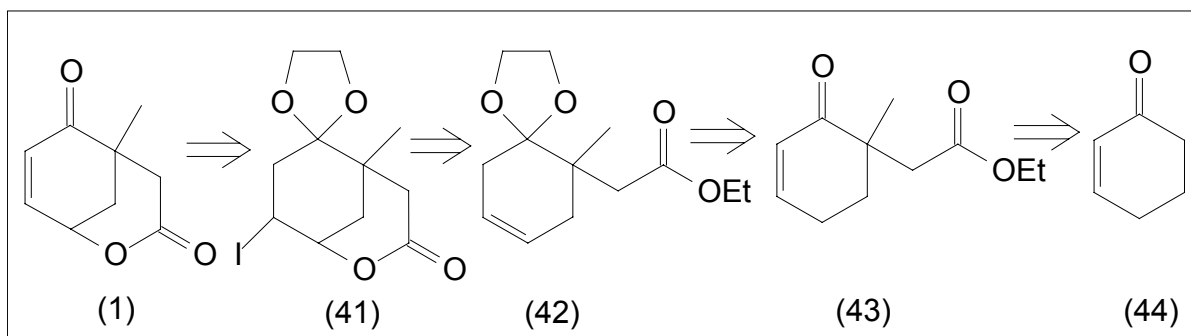
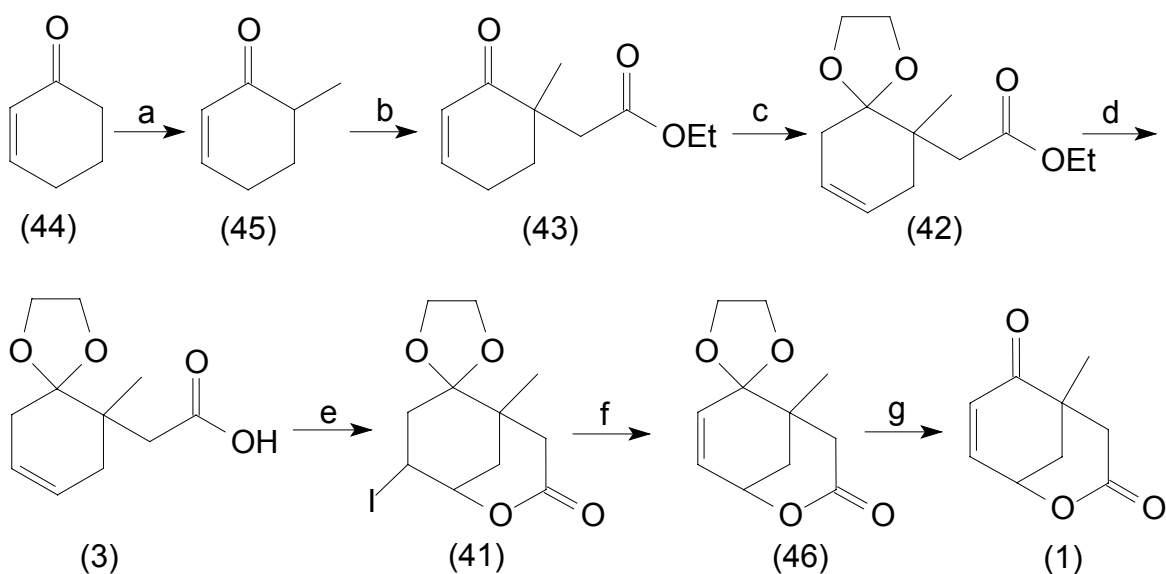


Figura 37: Análise retrossintética para rota racêmica 2

A proposta de síntese para esta última análise é representada no esquema 3.



a) LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , MeI. b) LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , bromoacetato de etila. c) PTSA, etilenoglicol, benzeno, refluxo 20h. d) KOH, THF:H<sub>2</sub>O 3:1, HCl. e) I<sub>2</sub>, KI, NaHCO<sub>3</sub> aq., THF, Et<sub>2</sub>O. f) DBU, benzeno, refluxo. g) acetona, PTSA.

Esquema 3: Proposta de rota sintética racêmica 2

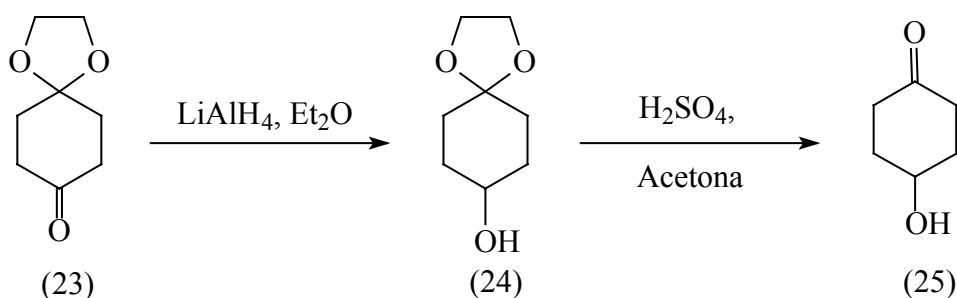
## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. ROTA RACÊMICA 1

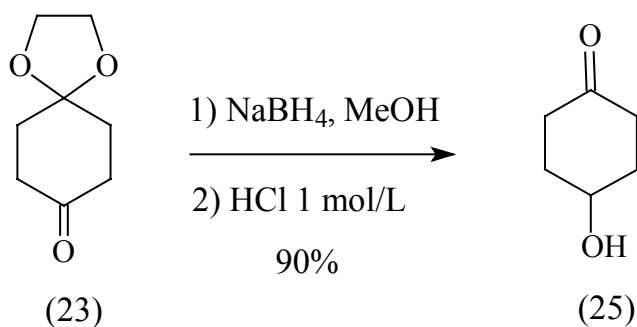
#### 4.1.1. OBTENÇÃO DA HIDRÓXI CETONA (25)

Várias condições reacionais foram empregadas para se efetuar a redução da carbonila do composto (23) e posterior hidrólise da função cetal (esquema 4), entre elas: redução com hidreto de lítio e alumínio e hidrólise com solução de ácido sulfúrico nas concentrações de 5%, 15% e 50% (m/m); redução com hidreto de lítio e alumínio seguido de hidrólise com ácido sulfúrico e periodato de potássio; redução com hidreto de lítio e alumínio e hidrólise com ácido p-tolueno sulfônico em sílica gel à temperatura ambiente e refluxo.



Esquema 4

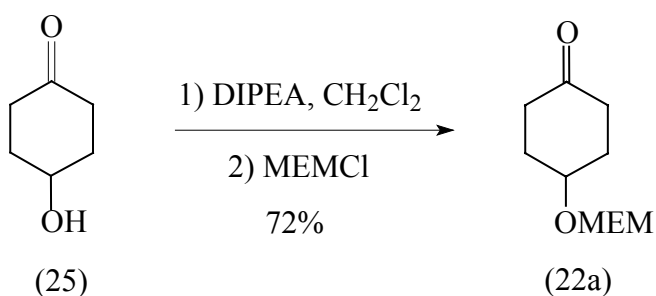
Porém melhor rendimento foi alcançado ao se realizar diretamente a hidrólise com ácido clorídrico da função cetal do produto bruto obtido da redução da carbonila com borohidreto de sódio<sup>72</sup> (esquema 5). As etapas de extração e purificação após a redução foram eliminadas, realizando-se a redução com borohidreto de sódio em metanol seguido de desproteção do cetal com ácido clorídrico aquoso em passo único com rendimento de 90% para as duas etapas.



Esquema 5

#### 4.1.2. PROTEÇÃO DA FUNÇÃO ÁLCOOL EM (25)

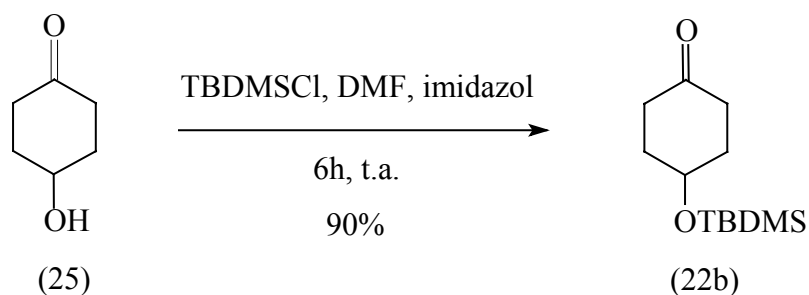
A reação de proteção da função álcool presente no composto (25) com cloreto de metóxi etóxi metila (MEMCl) ocorreu sem dificuldades, apresentando conversão quantitativa do material de partida, acompanhada por cromatografia em camada delgada, após 14 h à temperatura ambiente<sup>73</sup> (esquema 6).



Esquema 6

Apesar da facilidade da reação, a etapa de purificação apresentou um grande obstáculo, tendo em vista que a polaridade dos reagentes mostraram ser muito semelhante a do produto (22a). Após serem testados vários sistemas de solventes em CCD, concluiu-se que não era possível uma purificação adequada por cromatografia em coluna. O produto foi então purificado por destilação à pressão reduzida e o rendimento obtido foi de 72%.

O cloreto de *t*-butildimetilsilano também foi empregado como grupo protetor da função álcool pelos altos rendimentos reportados em literatura e especialmente pela possibilidade de remoção seletiva deste grupo com fluoreto de tetrabutylamônio,<sup>74</sup> nas etapas finais da síntese (esquema 7).



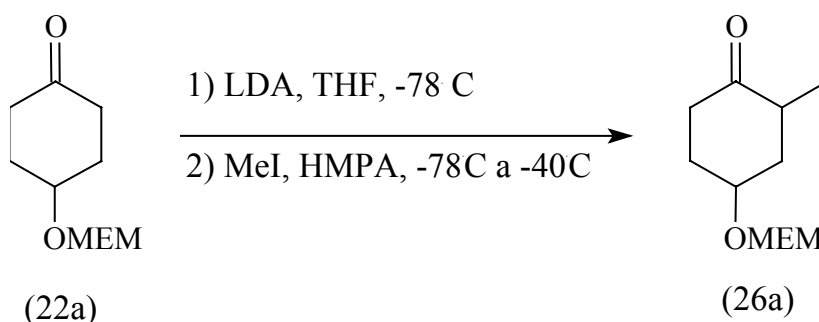
Esquema 7

A conversão, monitorada por CG, foi quantitativa após 6h de reação, e o rendimento após purificação por cromatografia em coluna foi de 90%.

#### 4.1.3. ALQUILAÇÃO DE (22)

##### 4.1.3.1 Alquilação direta via enolato

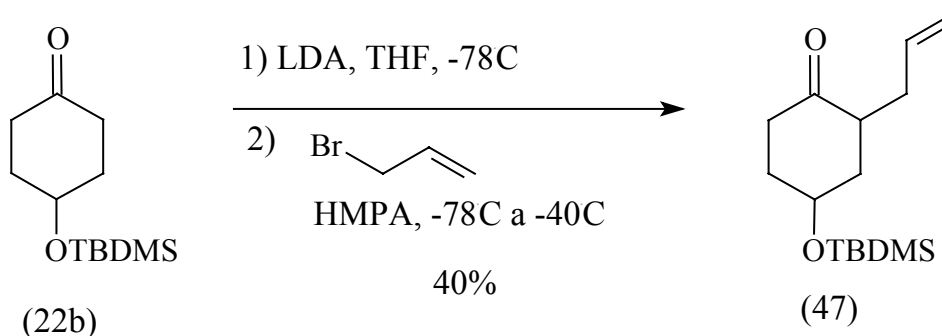
Apesar de ser esperada a formação de sub-produtos<sup>75</sup> na alquilação direta desta molécula simétrica (**22**), estudou-se a extensão da formação destes sub-produtos e a capacidade de separá-los do produto (**26a**) (esquema 8).



Esquema 8

Porém, a reação forneceu uma quantidade excessiva de subprodutos, constituindo-se em derivados di- e poli-alquilados, além do produto da **O**-alquilação, o que dificultou a purificação do composto desejado.

O reagente da primeira alquilação foi então mudado pelo brometo de propenila, na tentativa de facilitar a separação entre o produto e subprodutos e utilizar-se da reação do rearranjo de Claisen<sup>76</sup> para aumentar o rendimento, pela conversão do subproduto **O**-alquilado em **C**-alquilado. Utilizou-se desta vez o composto com função álcool protegida pelo TBDMS (esquema 9).

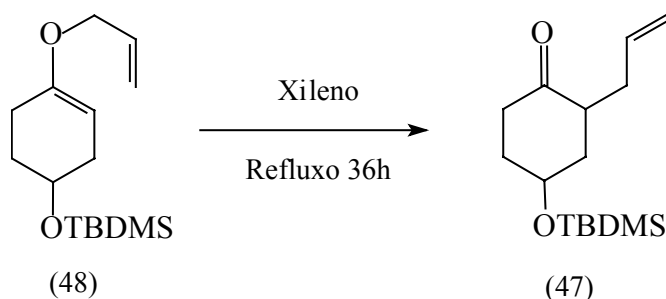


Esquema 9

Observou-se novamente a formação de vários subprodutos, entre os quais o 2,6-dialquilado caracterizado por espectrometria de massas (CG/EM) na mistura reacional, além de derivados polialquilados e **O**-alquilado.

O subproduto **O**-alquilado (48) foi submetido à reação de rearranjo de Claisen<sup>76</sup> para transformá-lo no produto (47), com conversão de 75% (esquema 10).





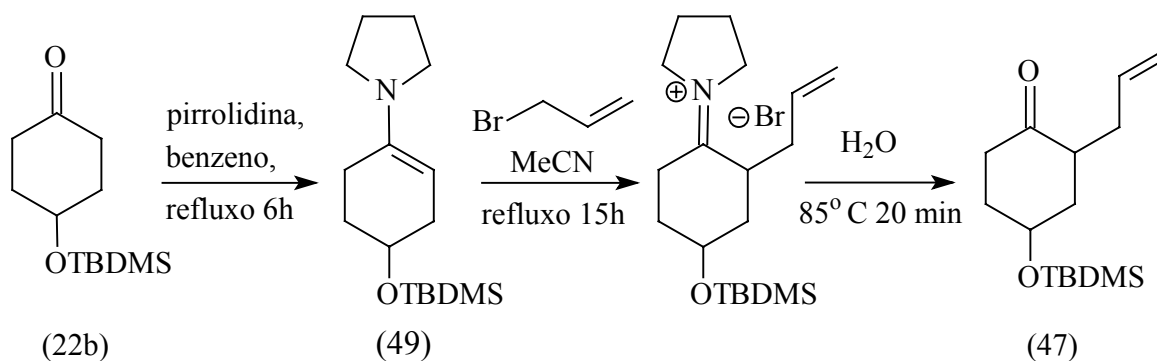
Esquema 10

O rendimento global do produto (47) continuou baixo, em torno de 40%, e apesar desta reação de rearranjo possibilitar um aumento de rendimento, ela introduz mais uma etapa de reação e purificações na rota.

#### 4.1.3.2. Alquilação de (22b) via enaminas

Para minimizar a formação de produtos polialquilados e **O**-alquilado resolveu-se efetuar tal reação de alquilação através da enamina derivada do composto (22b).

Os melhores rendimentos citados em literatura<sup>77</sup> para a alquilação da enamina derivada da ciclohexanona são para o brometo de alila, o que determinou esta opção na primeira alquilação (esquema 11).

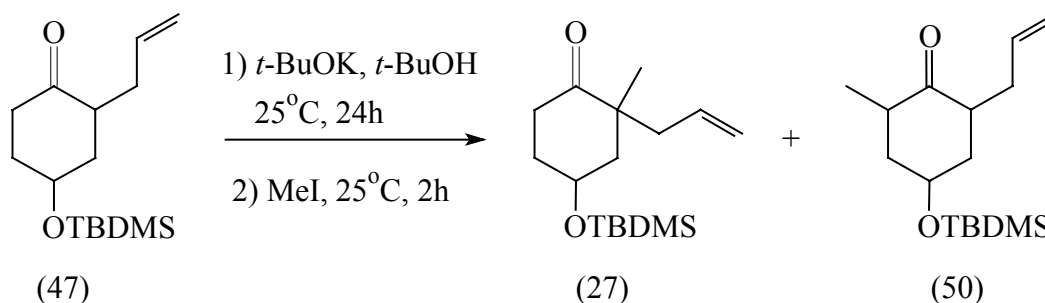


Esquema 11

Nesta reação observou-se o subproduto dialquilado em apenas 3%, identificado por espectrometria de massas. O rendimento global de obtenção do composto (**47**) foi de 47%, muito próximo do reportado em literatura<sup>77</sup> para moléculas similares (49,5% para a 4-metil-ciclohexanona). Em torno de 18% do material de partida não alquilado foi recuperado ao final da reação.

#### 4.1.4. ALQUILAÇÃO TERMODINÂMICA DE (**47**)

Condições termodinâmicas foram empregadas<sup>78,79</sup> para obtenção do produto com centro quaternário (**27**). Vários testes foram efetuados até se determinar que ao aumentar o tempo de formação do enolato termodinâmico de 5 para 24 horas a seletividade do processo era aumentada, com diminuição da formação do produto cinético (**50**) (esquema 12).



Esquema 12

A conversão de (**47**) em (**27**) foi de 86%, determinado por cromatografia gasosa, porém a separação deste do produto cinético (**50**) e da pequena quantidade de material de partida que restou mostrou ser de difícil execução por cromatografia em coluna, mesmo tendo sido testados vários sistemas de solventes. Optou-se então pela utilização do material bruto na próxima reação sem purificação, para testar as etapas subsequentes.

#### 4.1.5. OBTENÇÃO DO ÁCIDO (28) VIA OZONÓLISE DA DUPLA TERMINAL

Para esta etapa, foi construído um ozonizador de descarga elétrica conforme indicado em literatura<sup>80</sup> (figura 35) operando com diferença de potencial de 17 kV e utilizando-se oxigênio seco. Sua capacidade de formação de ozônio foi determinada experimentalmente por volumetria de óxido-redução como sendo de 3 a 5 mmols por hora.

Utilizou-se de um transformador de alimentação de "luz neon" como fonte de alta voltagem para o equipamento.

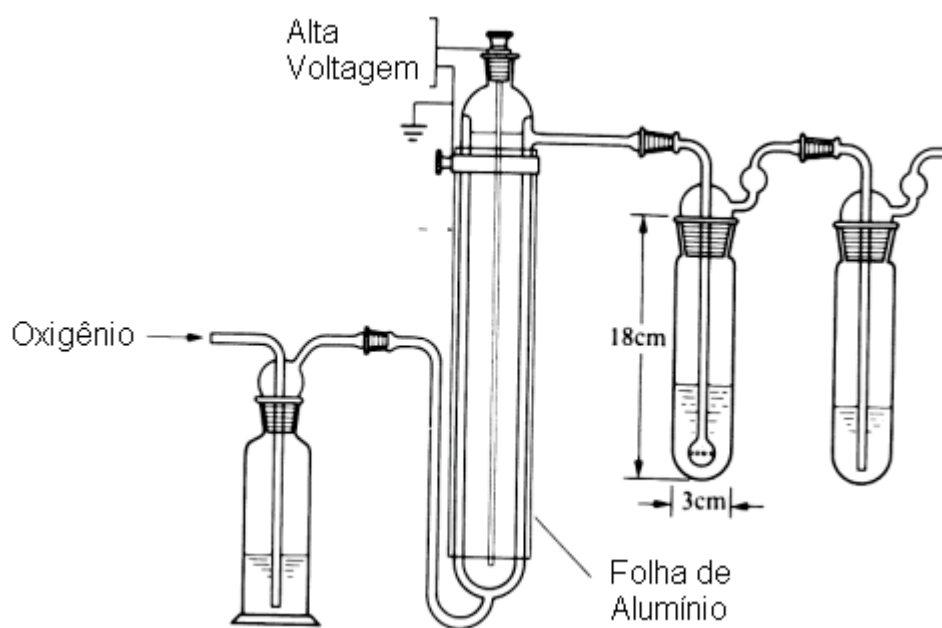
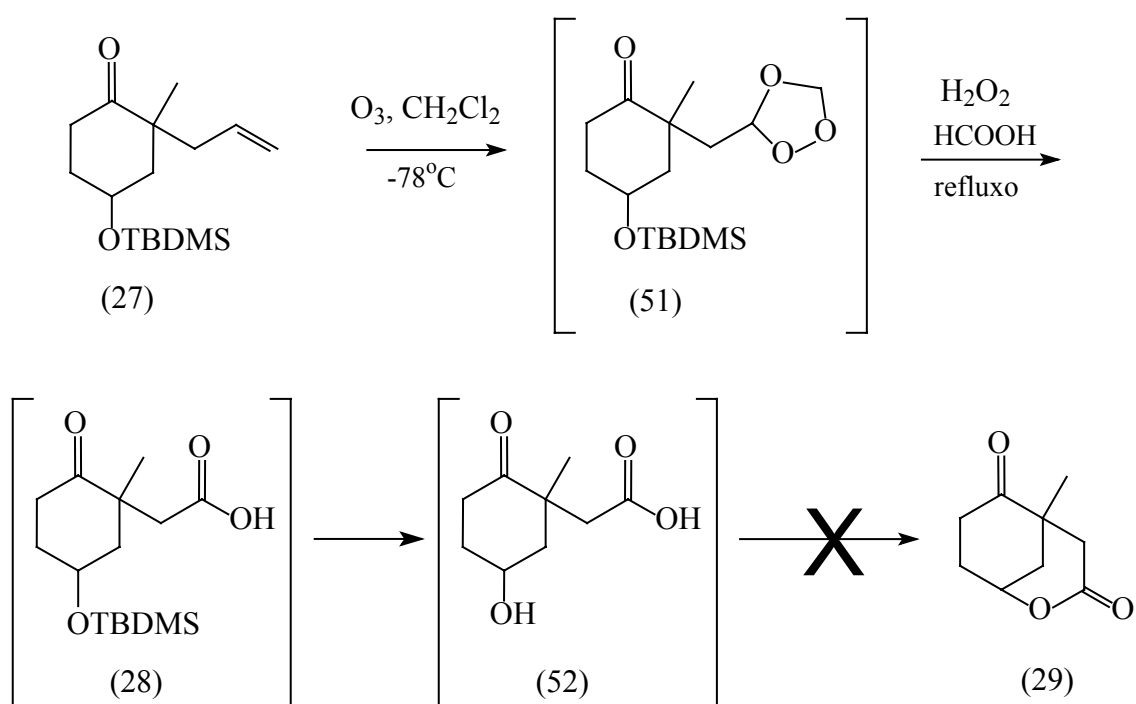


Figura 35: esquema do ozonizador construído

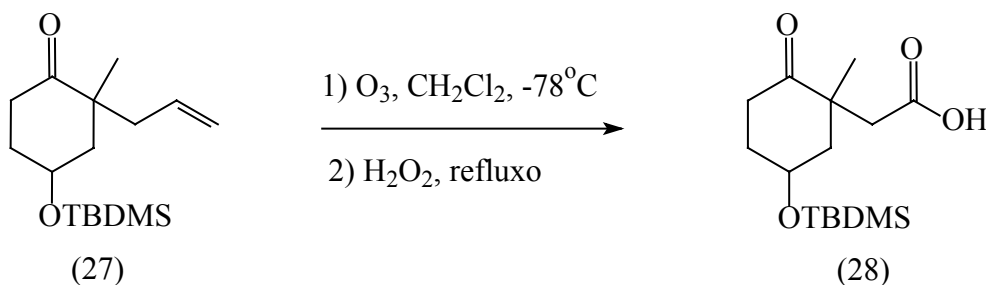
Vários testes foram efetuados visando a transformação do composto **(27)** para o ácido carboxílico **(28)**. Nesta reação de ozonólise empregou-se condições oxidantes na quebra do ozonídeo intermediário **(51)** para se chegar ao ácido carboxílico desejado. Como estas condições utilizariam também meio ácido<sup>80</sup> e aquecimento, poderia ocorrer desproteção simultânea do grupo protetor da hidroxila de **(51)** para o hidróxi ácido **(52)** e concomitante lactonização, com possibilidade de se efetuar as transformações ilustradas no esquema (13) no mesmo balão reacional.



Esquema 13

A reação de ozonólise foi efetuada e acompanhada pelo desaparecimento do material de partida **(27)** por CCD. Porém, não foi possível identificar a formação da lactona no material após extração, mas identificou-se o surgimento de uma nova banda de carbonila no espectro de infra vermelho. Algumas dificuldades foram identificadas nesta seqüência, principalmente na retirada do grupo protetor da hidroxila, nas condições testadas.

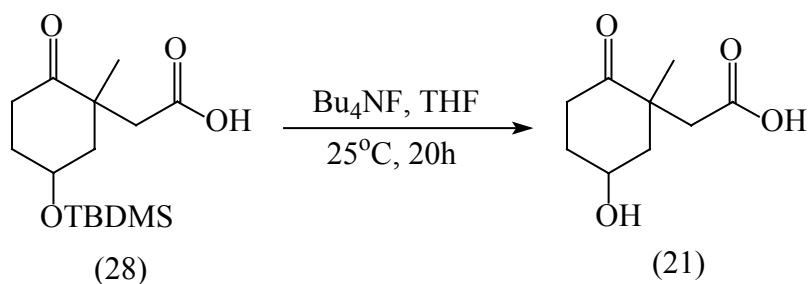
Tendo em vista que esta reação originou uma mistura complexa de produtos, ela foi repetida sem a utilização do meio ácido para a clivagem do ozonídeo (**51**), e verificou-se a formação do ácido carboxílico (**28**) também pelo espectro de infra vermelho, com a hidroxila ainda protegida (esquema 14).



Esquema 14

#### 4.1.6. DESPROTEÇÃO DA HIDROXILA DE (28)

A remoção do grupo protetor da hidroxila de (**28**) foi realizada utilizando-se fluoreto de tetrabutílamônio<sup>74</sup> com conversão quantitativa (esquema 15).

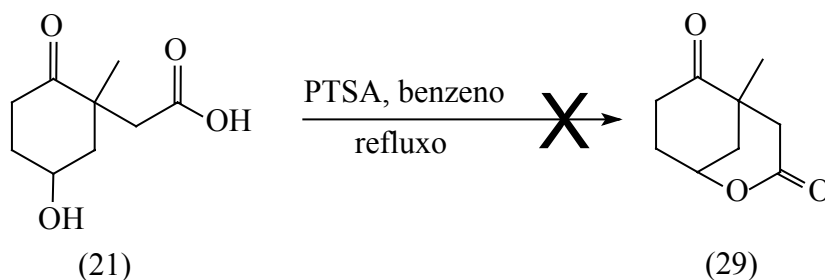


Esquema 15

No entanto, como a etapa de purificação mostrou-se muito complexa pela presença dos sais quaternários de amônio e pela elevada polaridade do produto, um ceto hidróxi ácido, decidiu-se pela utilização do material bruto na próxima etapa de lactonização.

#### 4.1.7. TENTATIVA DE LACTONIZAÇÃO DO HIDRÓXI ÁCIDO (21)

A reação de lactonização da mistura reacional contendo (21), sem sofrer nenhuma purificação, foi testada utilizando-se ácido *p*-toluenossulfônico em refluxo em benzeno (esquema 16).<sup>38,40</sup>



Esquema 16

Um composto apresentando  $m/z$  169 ( $M^+ + 1$ ) compatível com a lactona (29) foi identificado através da análise de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (figura 36) de um dos produtos minoritários da reação, tanto por ionização química como por impacto de elétrons.

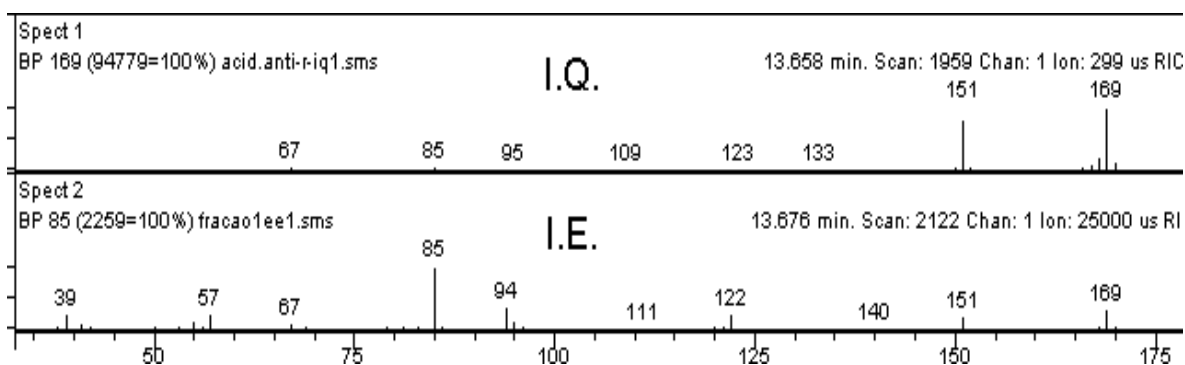
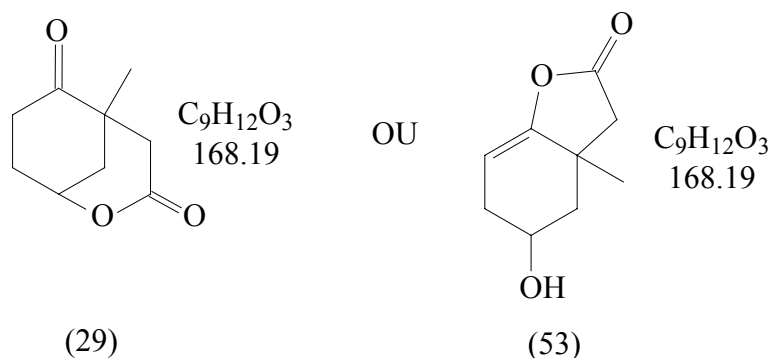


Figura 36: Espectro de massas da suposta lactona (29)

No entanto a formação deste produto em relação aos subprodutos e à mistura reacional foi muito pequena e não foi possível seu isolamento para caracterização por análise espectroscópica.

Nestas condições reacionais empregadas, seria possível ainda a formação da lactona de 5 membros, mais favorecida<sup>30-32</sup> seguido de eliminação de água formando a estrutura **(53)** (isômero de massa) da figura 37. Estas reações de lactonização na carbonila cetônica com catálise ácida são citadas em literatura<sup>81</sup> para sistemas semelhantes.



**Figura 37: Estruturas das lactonas isômeras possíveis de formar por catálise ácida**

Porém esta hipótese foi descartada ao final deste trabalho após a obtenção e comparação dos espectros de massas da lactona final insaturada **(1)**, bem como pelo seu produto de hidrogenação formando a lactona **(29)**, cujo espectro mostrou-se similar ao da figura (36) (ver figura 62 adiante).

Devido à falta do precursor desta rota, o monoetilenocetal da ciclohexanodiona **(23)** e tendo em vista a disponibilidade do ácido quínico em nosso laboratório, decidiu-se iniciar a rota quiral que levaria à obtenção de intermediário com estrutura semelhante ao hidróxi ácido **(52)**, porém já contando com a insaturação desejada na molécula, o que possibilitaria dar continuidade aos estudos visando obter a lactona modelo **(1)**.

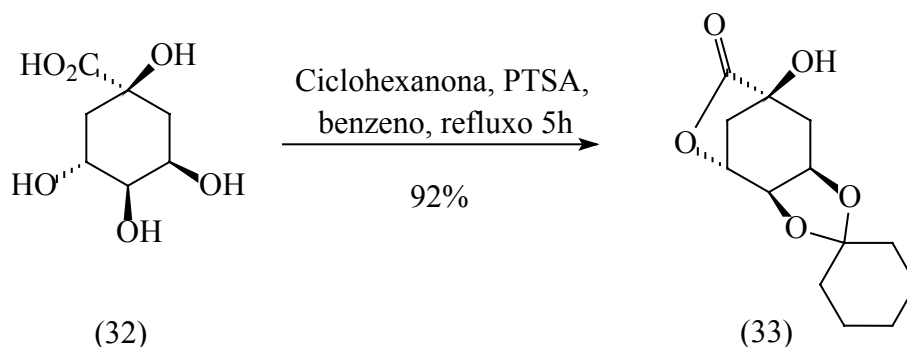
## 4.2. ROTA QUIRAL

### 4.2.1. OBTENÇÃO DO INTERMEDIÁRIO QUIRAL (31)

Através de revisão bibliográfica atualizada<sup>82-85</sup> sobre o emprego de ácido quínico como material de partida de precursores quirais, foi possível introduzir algumas modificações no sentido de simplificar etapas e otimizar rendimentos na metodologia original descrita por Danishefsky<sup>86</sup> que leva à síntese do intermediário quiral (31) desejado a partir do ácido quínico. Interessante ressaltar-se que o ácido quínico tem um custo três vezes menor que a ciclohexanodiona monoprotetida (23), precursora da rota anterior.

#### 4.2.1.1. Proteção das hidroxilas *sin* do ácido quínico (32)

A primeira etapa da rota original descreve a proteção das hidroxilas em *sin* através do emprego de cloreto de hidrogênio e acetona anidros<sup>87</sup>, etapa que exige alguns cuidados experimentais para sua execução, principalmente na geração de HCl gasoso. Esta mesma proteção foi efetuada através de um procedimento bem mais fácil de ser executado empregando-se ciclohexanona e ácido *p*-tolueno sulfônico.<sup>83</sup> A etapa de purificação do material protegido por cristalização também foi modificada de éter/heptano para hexano e resfriamento.



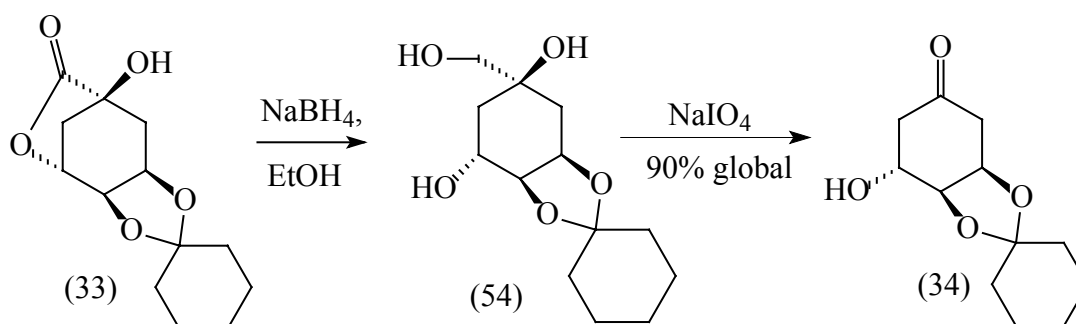
Esquema 17



Os rendimentos foram quantitativos para escalas de 5 g (28 mmol), e para quantidades de até 25 g (130 mmol) foram encontrados rendimentos entre 88% e 92%, contra apenas 78% para a rota com HCl e acetona.<sup>87</sup>

#### 4.2.1.2. Redução da lactona-cetal (33) e oxidação do triol intermediário (54)

Outra modificação foi introduzida na metodologia original visando aumentar o rendimento da redução do composto (33), a qual foi efetuada com borohidreto de sódio conforme descrito na literatura para composto similar<sup>88</sup> e não com hidreto de lítio alumínio.

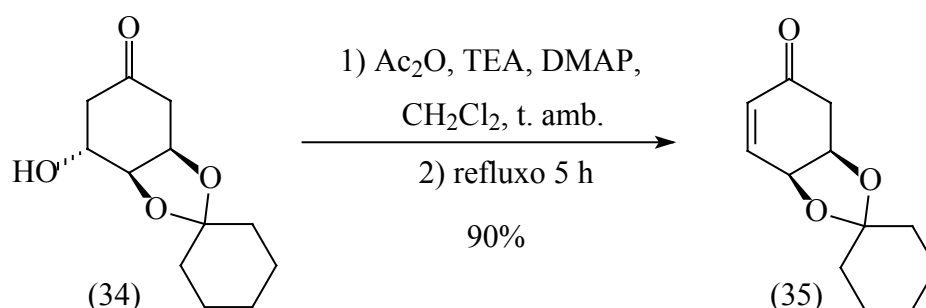


Esquema 18

Os rendimentos inicialmente obtidos foram de 80% para as duas etapas. Testes visando otimizar o rendimento foram realizados, e determinou-se que o isolamento do composto (54) do meio reacional pode ser suprimido, reagindo-se diretamente o produto da redução de (33) com metaperiodato de sódio e sem a utilização do tampão de pH preconizado. Isto permitiu um aumento de rendimento dos 80% iniciais para 90%, e contra 75% da rota original com utilização de hidreto de lítio e alumínio.

#### 4.2.1.3. Eliminação da hidroxila de (34)

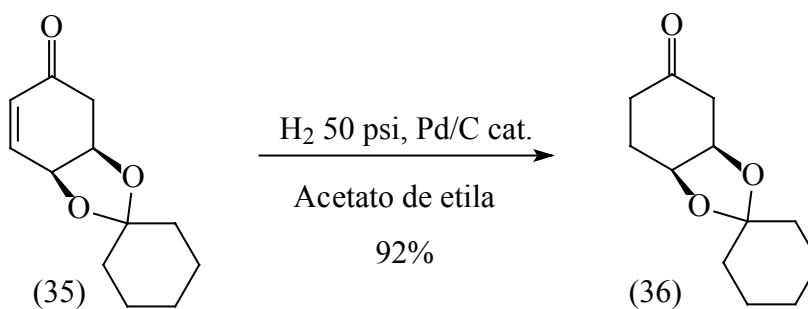
A proposta de rota sintética previa uma reação de acetilação da hidroxila livre com eliminação espontânea a 0°C e rendimento quantitativo para estrutura similar<sup>89</sup>. Esta condição foi empregada, porém isolou-se o intermediário acetilado. Outra opção testada foi a eliminação via mesilato, o que ocorreu em condições brandas, à temperatura ambiente, porém de purificação dificultada. Melhores rendimentos foram obtidos ao se efetuar esta etapa de eliminação do produto acetilado com trietilamina em refluxo, obtendo-se 90% do composto (35), purificado.



Esquema 19

#### 4.2.1.4. Hidrogenação da cetona α,β-insaturada (35)

Nesta etapa utilizou-se o catalisador disponível, Paládio 10% em carvão ativo (Pd/C) sendo que a metodologia original preconiza o emprego de Pd(OH)<sub>2</sub>/C.



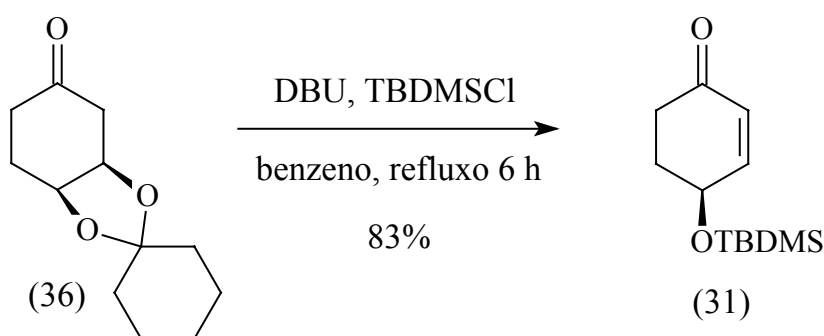
Esquema 20

Para quantidades de até 1 g de **(35)** observou-se conversões quantitativas em tempos de 45 minutos. Quando utilizou-se quantidades maiores (5-10 g), a hidrogenação tornou-se lenta, com tempos de até 72 h para conversão com rendimento de 95%. Sendo assim, as reações em escalas de 10 g ou mais, foram efetuadas através de adições sucessivas de 2 g do substrato ao frasco hidrogenador, obtendo-se conversão quantitativa e rendimento de 92% após purificação por coluna.

Observou-se que pequenas quantidades de compostos sulfurados, quando utilizou-se o produto da reação de eliminação de **(34)** via mesilato para testes de hidrogenação, atuaram como veneno catalítico ao Paládio, dificultando severamente a hidrogenação.

#### 4.2.1.5. Obtenção do precursor chave **(31)**

Nesta operação realizou-se a desproteção do diol, eliminação da hidroxila na posição 3 e proteção da hidroxila na posição 4, em uma única etapa reacional, conforme descrito por Danishefsky<sup>86</sup> na metodologia original, com rendimento global, após purificação por coluna, de 83%.

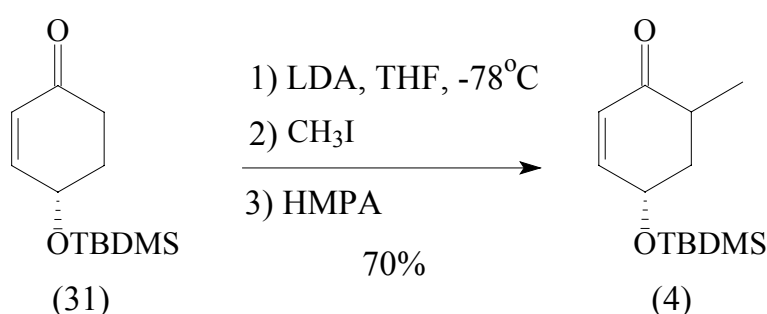


Esquema 21

O rendimento global otimizado neste trabalho para obtenção do intermediário **(31)** foi de 56,9% contra 31,6% da rota combinada de Trost<sup>87</sup> e Danishefsky.<sup>86</sup>

#### 4.2.2. ALQUILAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO QUIRAL (31) COM IODOMETANO

Na primeira condição reacional testada não empregou-se HMPA (hexametilfosforoamida), e foi observado, via análise do produto reacional por cromatografia gasosa, que apenas 65% do material de partida era alquilado. Ao utilizar-se HMPA como co-solvente a conversão aumentou para 93% e observou-se formação de 2 a 5% de sub-produto di-alquilado. Após as etapas de extração e purificação obteve-se rendimento de 70%.



Esquema 22

Observou-se baixa estereosseletividade para o processo por CG, com proporções de 57% / 43% relativas para os dois diastereoisômeros possíveis (4S,6S e 4S,6R).

#### 4.2.3. OBTENÇÃO DO CENTRO QUATERNÁRIO: ALQUILAÇÃO DE (4)

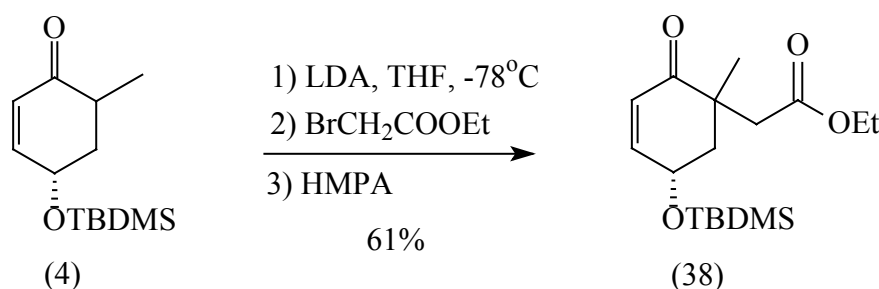
Esta segunda reação de alquilação constitui-se em etapa chave da rota quiral, uma vez que a diastereosseletividade do processo é determinante para a síntese total do produto natural com a estereoquímica proposta pelos autores.<sup>6</sup>

Tendo em vista os problemas observados na etapa de ozonólise do composto (27) na rota aquiral, decidiu-se alquilar o composto (4) com agente eletrofílico já

oxidado na posição desejada, e para esta finalidade utilizou-se o reagente disponível bromoacetato de etila.

Foram empregadas as mesmas condições reacionais da etapa anterior, com alteração apenas no tempo de formação do enolato intermediário, que passou de 30 minutos para 2 horas.

A reação ocorreu com 87% de conversão bruta, e após as etapas de extração e purificação forneceu rendimento de 61%.



Esquema 23

Quanto à estereosseletividade da reação, é conhecido de literatura que para cicloexanonas com grupos substituintes volumosos na posição 4 (sistemas conformacionalmente rígidos), a segunda alquilação se dá preferencialmente na posição axial, com exemplo de proporção de 83:17 entre os produtos axial:equatorial.<sup>90</sup> Este comportamento deveria ser semelhante para o sistema da cicloexenona (4), levando a uma predominância do estereoisômero com os grupos sililéter e éster em *anti* (38a) frente ao composto com os respectivos grupos em *sin* (38b) (figura 38).

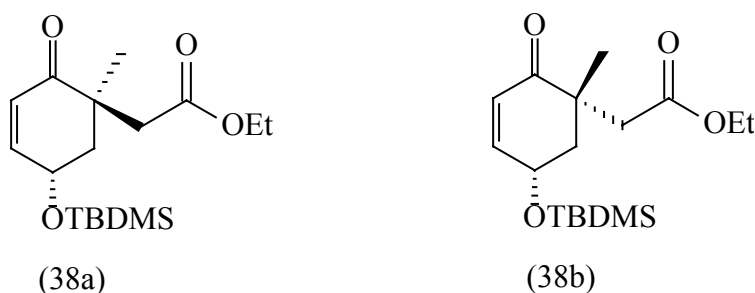


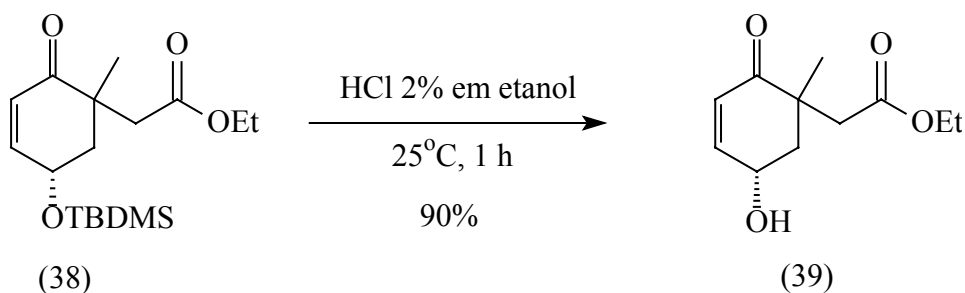
Figura 38: Estrutura *anti* (38a) e *sin* (38b) para a alquilação de (4)

Os resultados das análises por CG demonstraram porém uma diastereosseletividade maior que a esperada para a reação, da ordem de 94% de um dos diastereoisômeros contra apenas 6% do outro.

Esperava-se contudo comprovar quimicamente a relação *anti:sin*, submetendo a mistura obtida às condições de lactonização, uma vez que o estereoisômero *sin* deveria lactonizar enquanto que o *anti* permaneceria inalterado.

#### 4.2.4. DESPROTEÇÃO DA HIDROXILA DE (38)

Inicialmente utilizou-se fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF)<sup>74</sup> como reagente para desproteção da hidroxila. No entanto, novamente a etapa de purificação mostrou-se muito complexa pela presença dos sais quaternários de amônio e pela relativa polaridade do produto (39). Decidiu-se pela utilização da hidrólise do grupo sililóxi em meio ácido<sup>91</sup> conforme esquema 24.



Esquema 24

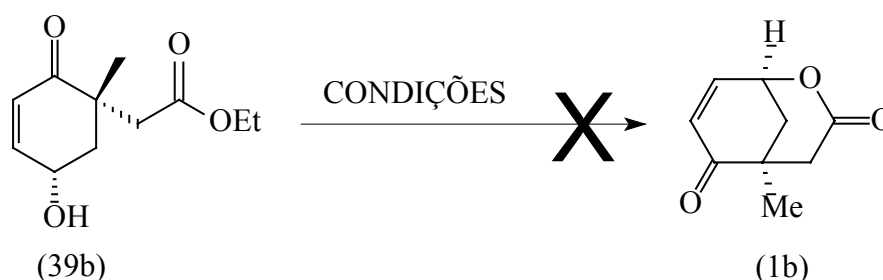
A conversão bruta foi quantitativa, e o rendimento após purificação foi de 90%.

#### 4.2.5. TENTATIVAS DE LACTONIZAÇÃO

##### 4.2.5.1. Tentativa de lactonização do diastereoisômero *sin* de (39)

Referências de literatura<sup>35-39, 92</sup> indicam possibilidade de lactonizações diretas a partir de hidróxi ésteres. Testou-se a possibilidade de se efetivar a lactonização do diastereoisômero *sin* (39b), supostamente minoritário, derivado da desproteção da hidroxila de (38b).

Duas abordagens foram testadas em pequena escala (0,1 mmol) para esta transformação, porém não foram observadas evidências da formação da lactona por CG/EM.



CONDIÇÕES:

1.a REAÇÃO<sup>92</sup> = Imidazol, MeCN, temp. amb., 10 h;

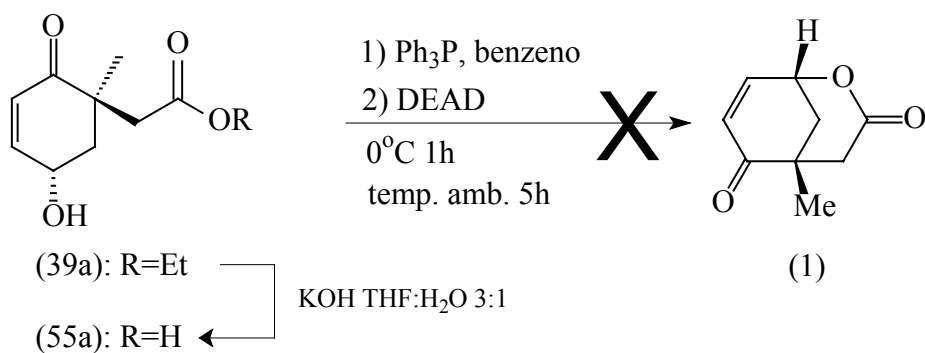
2.a REAÇÃO = a) LiOH aq., THF, MeOH. b) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, benzeno, refluxo 15 h.

#### Esquema 25

Na reação direta do hidróxi éster com imidazol em acetonitrila, observou-se o material de partida inalterado. Já na segunda reação, o éster inicial foi totalmente consumido na etapa (a) de hidrólise, porém nada se observou na etapa (b) de lactonização.

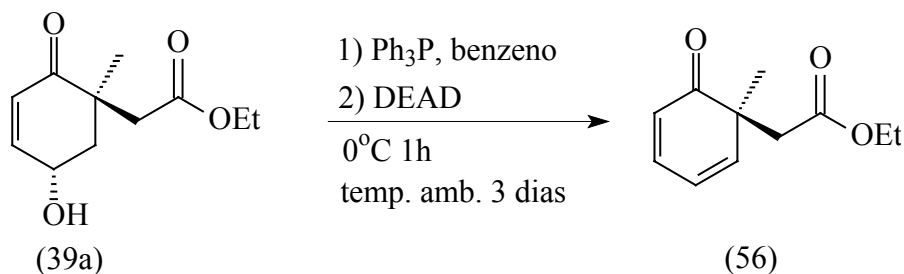
#### 4.2.5.2. Tentativa de lactonização de Mitsunobu do diastereoisômero *anti* (**39a**)

A reação de Mitsunobu<sup>50</sup> é conhecida por levar à inversão do estereocentro do carbono ligado à hidroxila, possibilitando lactonização<sup>50,93</sup> direta de grupos com relação *anti* entre si via mecanismo S<sub>N</sub>2.



Esquema 26

Esta reação não ocorreu nas condições apresentadas tanto para o éster (**39a**) como para o ácido (**55a**), mesmo aumentando-se o tempo reacional para 3 dias à temperatura ambiente. Ao contrário, observou-se por CG/EM o início da formação do produto de eliminação (**56**), termodinamicamente favorecido por se tratar de uma substância mais conjugada (esquema 27).



Esquema 27

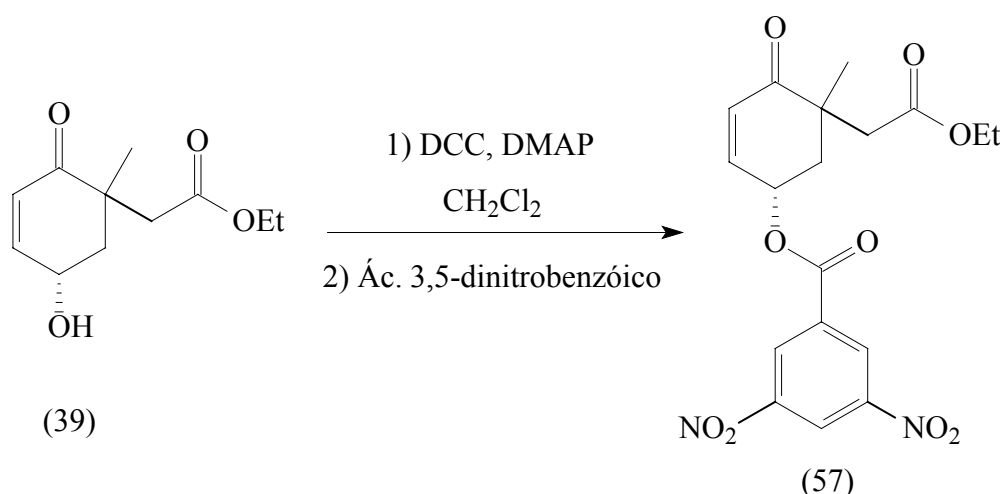


#### 4.2.6. DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA NA OBTENÇÃO DO CENTRO QUATERNÁRIO

Os resultados negativos das reações de lactonização que poderiam indicar a estereoquímica do centro quaternário gerado na segunda alquilação levaram à necessidade da determinação desta estereoquímica por metodologia direta, o que foi realizado empregando-se a técnica de difração de Raio-X de monocristal derivado do composto (39).

##### 4.2.6.1. Obtenção de derivado sólido de (39)

Para obtenção de derivados sólidos de álcoois, emprega-se classicamente a esterificação com ácido 3,5-dinitrobenzóico ou com ácido p-nitrobenzóico. O esquema 28 apresenta a obtenção do derivado 3,5-dinitrobenzoato de (39).

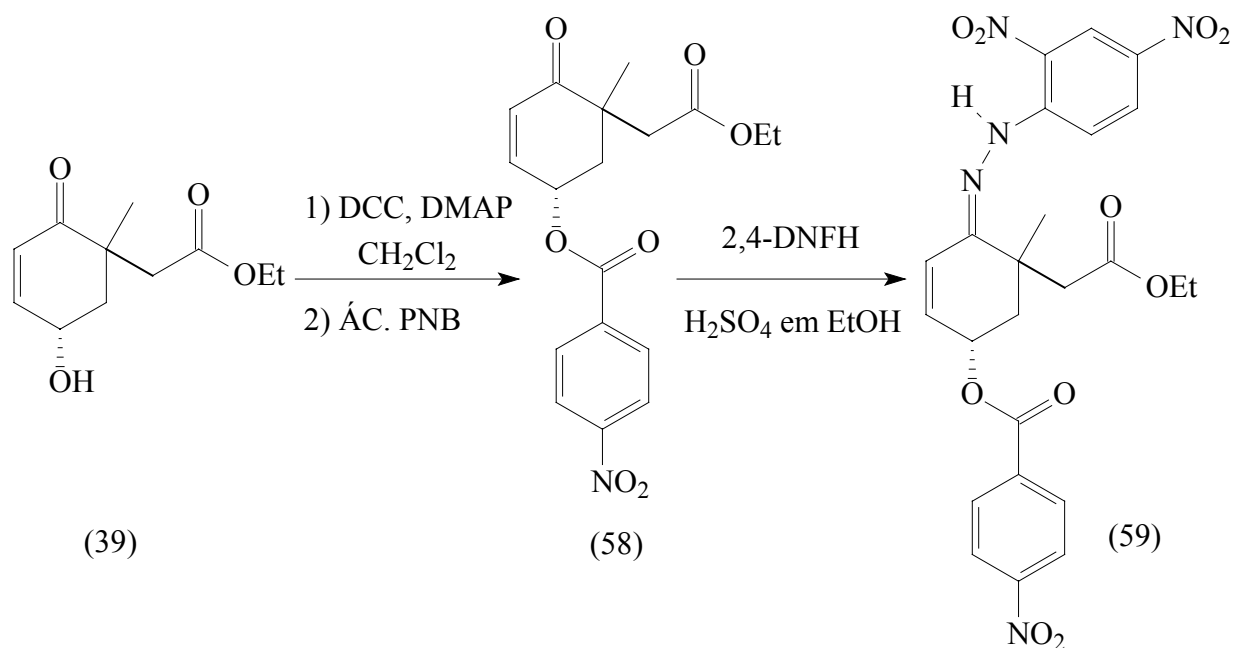


Esquema 28

Porém tanto o éster 3,5-dinitrobenzoato (57), obtido em 62%, como o éster p-nitrobenzoato (58), obtido de maneira idêntica em 70,1%, formaram líquidos oleosos, altamente viscosos.

Tentou-se o derivado da função cetona, reagindo-se o composto **(39)** com a 2,4-dinitrofenilhidrazina, também sem sucesso na obtenção de sólido.

Optou-se pela dupla derivatização, reagindo-se o éster p-nitrobenzoato **(58)** com a 2,4-dinitrofenilhidrazina (esquema 29), obtendo-se assim um sólido **(59)**.



Esquema 29

O composto **(59)** foi obtido em forma de um sólido amorfo de cor alaranjada. A obtenção de monocristal não foi direta para este derivado sólido, e para superar esta dificuldade, vários sistemas de solventes e diversas técnicas de cristalização foram utilizados na tentativa de se obter um monocristal adequado para ser submetido à análise por difração de Raios-X. A técnica que possibilitou a obtenção de cristais definidos foi a que empregou a 2-butanona para dissolução de **(59)** em um pequeno frasco aberto, mantido em câmara fechada saturada com hexano por 3 dias.

O monocristal obtido desta forma foi analisado por difração de raios-X sendo comprovada a estereoquímica relativa *anti*, conforme a figura 39.

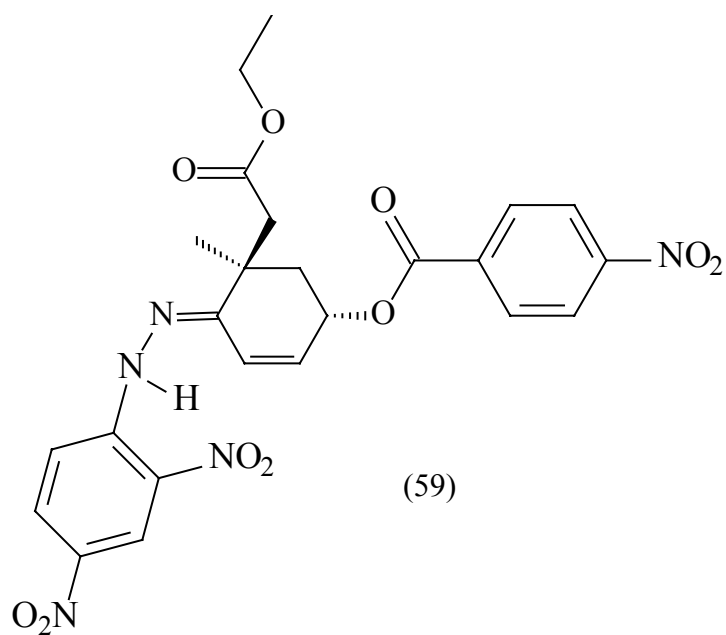
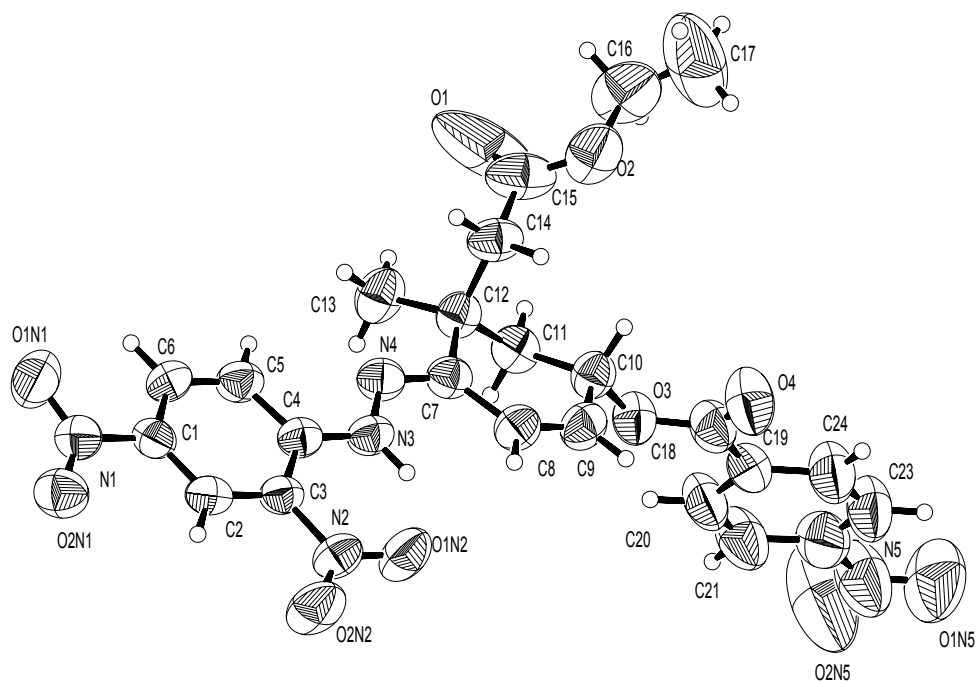
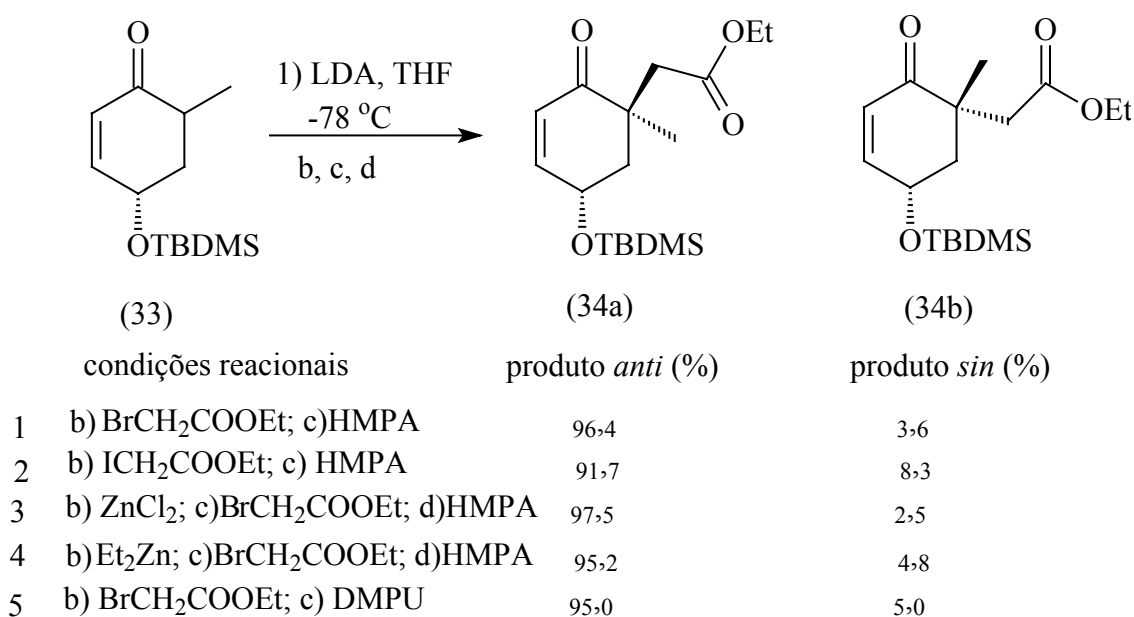


Figura 39: Difratoograma de Raios-X para a estrutura (59)

Por se tratar de um derivado da (4S)-4-hidroxíciclohexen-2-ona com estereoquímica definida, pode-se atribuir a estereoquímica relativa ao novo estereocentro gerado como sendo *R*.

Algumas condições reacionais foram testadas visando aumentar a estereosseletividade do processo, ilustradas no esquema 30, porém não foram observadas mudanças drásticas de resultados.

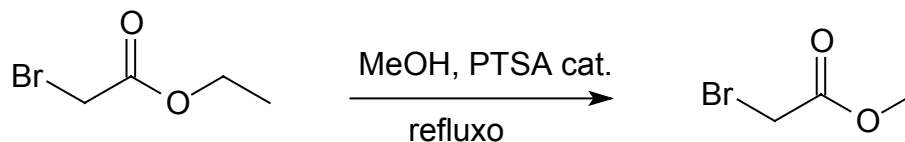


Esquema 30

#### 4.2.7. OBTENÇÃO DO COMPOSTO (5) SIMILAR AO PRECURSOR NATURAL (17c)

Após estudada a reação de obtenção do centro quaternário em (38) e comprovada a estereoquímica correta desta alquilação para possibilitar a obtenção do composto modelo desejado, configurou-se a substituição da etila pela metila no reagente disponível bromoacetato de etila.

A obtenção do bromoacetato de metila foi conduzida pelo refluxo do bromoacetato de etila em excesso de metanol e com catálise ácida (esquema 31).

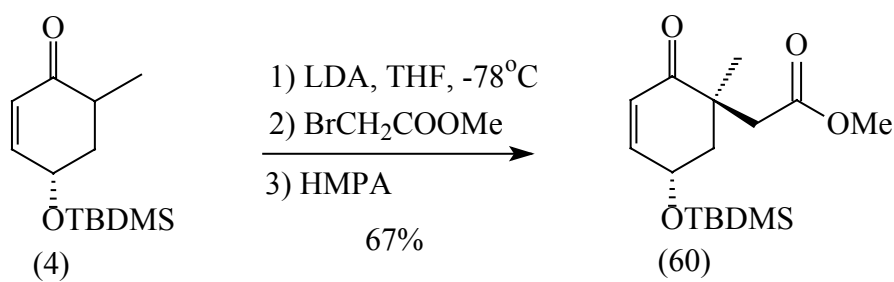


Esquema 31

#### 4.2.7.1 Obtenção do centro quaternário com bromoacetato de metila (34m)

A reação de alquilação de (4) com bromoacetato de metila deu-se de maneira idêntica à com bromoacetato de etila, obtendo-se o produto (60) em 67% após purificação (esquema 32).

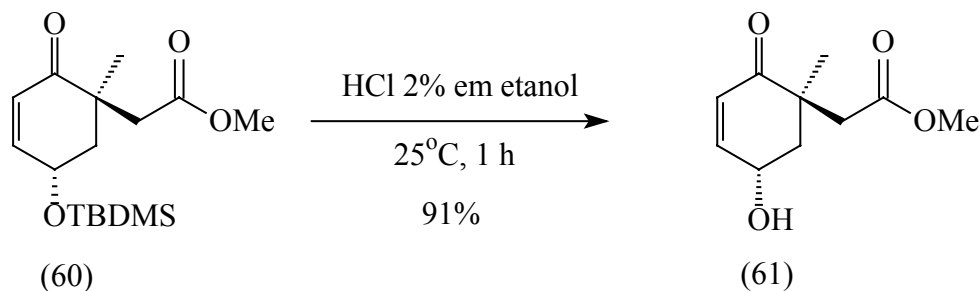
Os resultados das análises por CG demonstraram também a alta diastereosseletividade observada com o bromoacetato de etila, da ordem de 95% : 5%, sendo que a estereoquímica já foi anteriormente identificada como sendo *anti*.



Esquema 32

#### 4.2.7.2. Desproteção da hidroxila de (60)

As mesmas condições anteriores descritas no item (4.2.4.) para hidrólise foram empregadas, observando-se resultados similares de rendimentos (esquema 31).



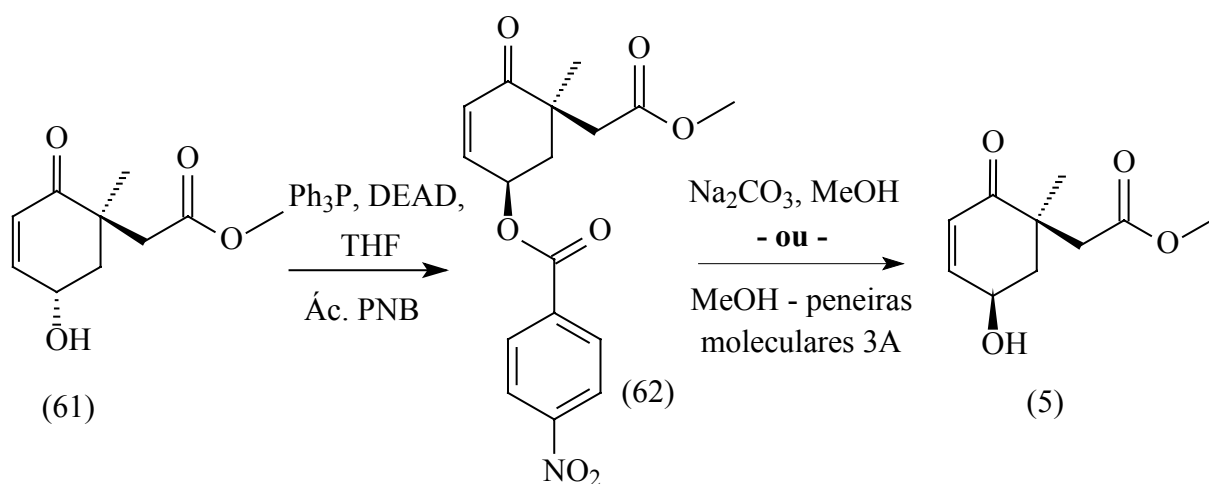
Esquema 33

#### 4.2.7.3. Inversão do centro estereogênico carbinólico do isômero *anti*: inversão de Mitsunobu<sup>50</sup>

As metodologias disponíveis para lactonização de hidróxi ácidos requerem, em sua grande maioria, disposição espacial adequada dos grupos reacionais, ou seja que eles estejam dispostos de maneira *sin*.

Além disso, a configuração dos estereocentros da lactona natural (**2**) foi publicada como sendo (*R,R*), a qual pode ser obtida diretamente pela inversão do centro estereogênico carbinólico do diastereoisômero (**61**), pois a formação do novo centro estereogênico na etapa da segunda alquilação (esquema 23) ocorreu majoritariamente com a estereoquímica observada no produto natural.

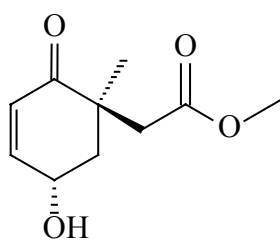
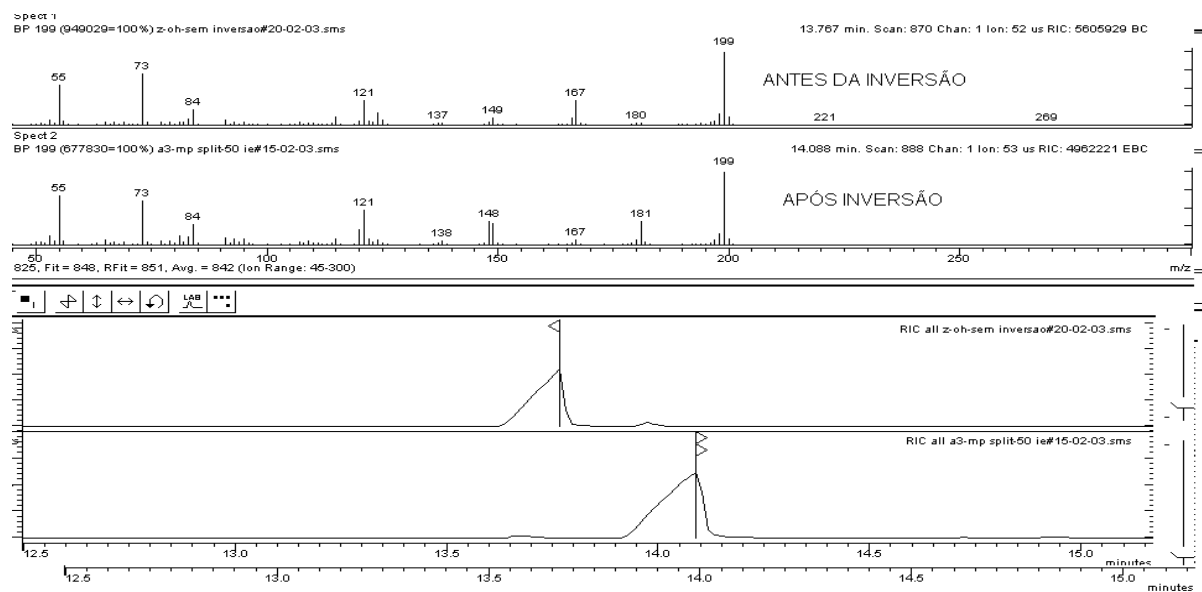
Optou-se pela reação de inversão com utilização do ácido p-nitrobenzóico por ter maiores rendimentos citados<sup>94</sup> em literatura.



Esquema 34

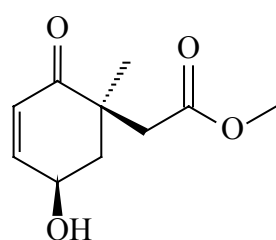
Para a hidrólise seletiva do éster p-nitrobenzoato frente ao éster metílico no composto (62), um dos experimentos revelou que esta substância sofre metanólise direta quando tratada com metanol e peneiras moleculares 3Å à temperatura ambiente, com tempo de reação de 2 h para escalas de até 0,1 g. As conversões em termos de consumo de material de partida para as duas reações foram quantitativas e obteve-se rendimento de 61% para as duas etapas após purificação por cromatografia em coluna do hidróxi éster (5).

Os diastereoisômeros (61) e (5) mostraram tempos de retenção suficientemente diferentes para permitir boa separação quando analisados por cromatografia gasosa em coluna apolar e os espectros de massa demonstraram ser muito similares, como esperado (figura 40).



(61)

ANTES DA INVERSÃO



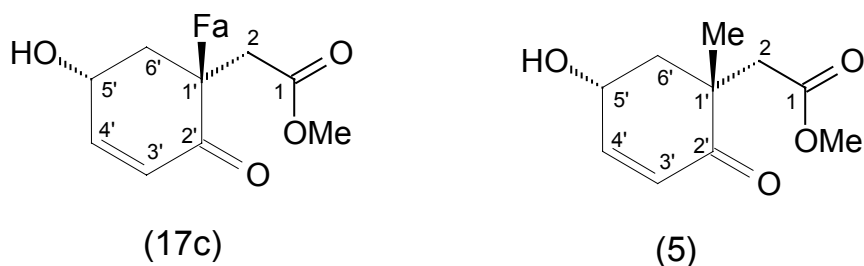
(5)

APÓS A INVERSÃO

**Figura 40: Cromatogramas e espectros de massas antes e após inversão de Mitsunobu**

As comparações das estruturas (**17c**) natural, seu composto modelo obtido por síntese (**5**) (figura 41) estão sumarizadas nas tabela (8) para RMN  $^1\text{H}$  e (9) para RMN  $^{13}\text{C}$ .





**Figura 41: Estruturas dos hidróxi ésteres, natural (17c) e sintético (5)**

**Tabela 8 – COMPARAÇÃO DE DADOS DE RMN <sup>1</sup>H PARA AS ESTRUTURAS DA FIGURA 41**

H	PROD. NATURAL (17c)	HIDRÓXI ÉSTER "MODELO" (5)
	80 MHz, CDCl <sub>3</sub>	400 MHz, CDCl <sub>3</sub>
2	2,21 <i>d</i> (J = 16)	2,38 <i>d</i> (J = 16,4)
2	2,91 <i>d</i> (J = 16)	2,90 <i>d</i> (J = 16,4)
3'	5,95 <i>dd</i> (J = 10,5 e 2,0)	5,96 <i>dd</i> (J = 10,2 e 2,20)
4'	6,87 <i>dl</i> (J = 10,5 e 2,0)	6,88 <i>dt</i> (J = 10,2 e 1,95)
5'	4,65 <i>tt</i> (J = 8,5 e 2,0)	4,65-4,75 <i>m</i>
6'	2,30 <i>m</i>	2,14 <i>ddd</i> (J = 12,6, 5,54 e 1,95)
6'	2,30 <i>m</i>	2,30 <i>dd</i> (J = 12,6 e 10,3)
OMe	3,60 <i>s</i>	3,65 <i>s</i>

**Tabela 9 – COMPARAÇÃO DE DADOS DE RMN <sup>13</sup>C PARA AS ESTRUTURAS DA FIGURA 41**

C	PROD. NATURAL (17c)	HIDRÓXI ÉSTER "MODELO" (5)
	20 MHz, CDCl <sub>3</sub>	100 MHz, CDCl <sub>3</sub>
1	172,3	171,7
2	40,1	42,8
1'	47,5	43,5
2'	200,9	201,1
3'	128,0	127,5
4'	150,9	151,2
5'	64,9	65,0
6'	40,0	42,3
OMe	51,5	51,5

Observa-se interessante concordância entre os dados de deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios para o composto modelo sintetizado (**5**) e o produto natural (**17c**) para os principais sinais de RMN  $^1\text{H}$  (tabela 8). As diferenças observadas nas multiplicidades de sinais devem-se, provavelmente, às diferentes frequências utilizadas na aquisição de sinais.

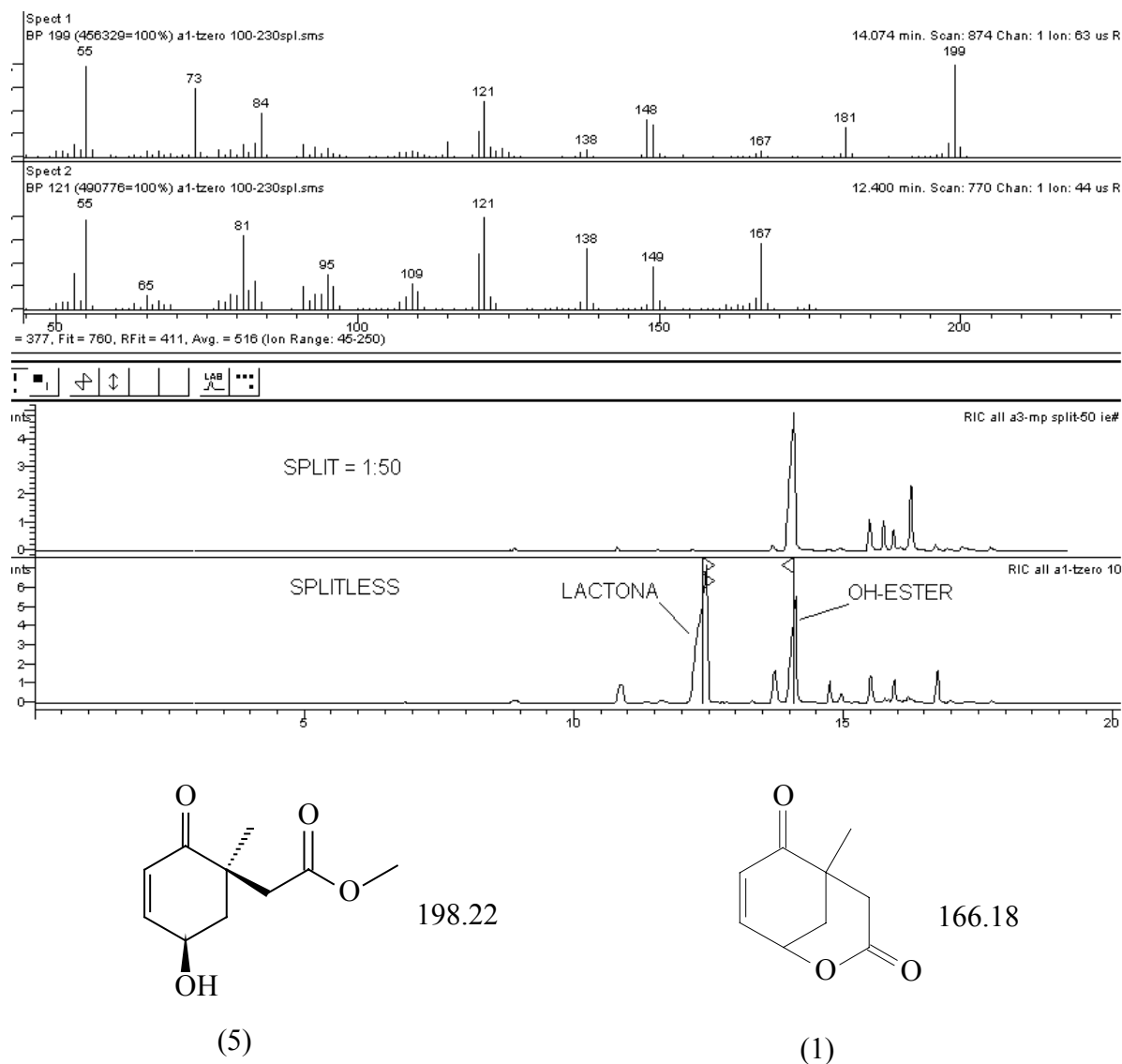
Na comparação dos dados de RMN  $^{13}\text{C}$ , observa-se a influência causada pela diferença de substituinte (farnesila contra metila) nos carbonos mais próximos, 1', 2 e 6' (destacados em *itálico* na tabela 9). Para os demais carbonos, a concordância é muito boa.

Estes dados refletem um interessante indicativo da assertiva na atribuição estrutural do precursor natural (**17c**) da lactona (**2**).

#### 4.2.8. TENTATIVA DE LACTONIZAÇÃO DIRETA DO HIDRÓXI ÉSTER (**5**)

Explorou-se neste contexto um dado experimental considerado de extrema relevância apresentado pelo hidróxi éster já com estereoquímica adequada à lactonização (**5**): ao ser analisado por CG e quando injetado em modo "splitless" este composto era transformado em outra substância em proporções variáveis para sucessivas injeções, porém mantendo constante o tempo de retenção. O modo de injeção normal em CG quando se utilizam colunas capilares é o de "split" em proporções de até 1:200, significando neste caso que a cada 200 volumes formados no processo de evaporação no injetor do equipamento, apenas 1 volume é admitido na coluna. No modo "splitless" todo produto de evaporação no injetor (solvente mais solutos vaporizáveis) é admitido na coluna durante um determinado período, normalmente de 0,1 a 1 minuto. Isto possibilita a detecção das substâncias em quantidades muito pequenas, e por outro lado proporciona um maior tempo de residência das mesmas em contato com o injetor a altas temperaturas (250° C neste caso).

Esta mesma característica foi observada no equipamento de CG/EM, no qual identificou-se esta substância como sendo a lactona final (1) pelo seu espectro de massas (figura 42), confirmado por CG/EM com ionização química.

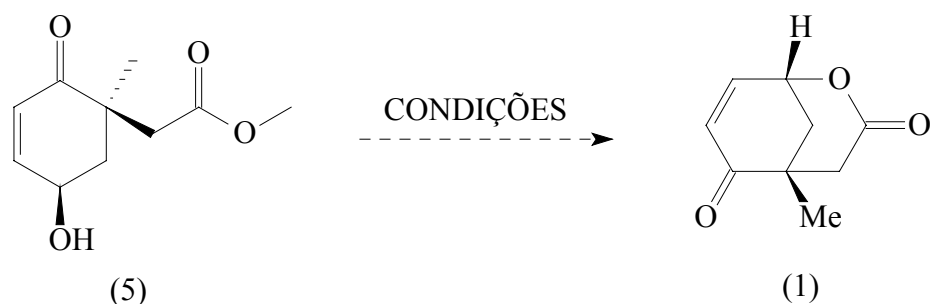


**Figura 42: Cromatogramas e espectros de massas do hidróxi éster (5). Injeções em condição de "split" normal = 1:50 e em condição de "splitless" gerando a lactona (1)**

( $M^+ + 1$ ) DO HIDRÓXI ÉSTER (5) = 199

( $M^+ + 1$ ) DA LACTONA (1) = 167.

Portanto, explorou-se a reação de lactonização direta de hidróxi éster (esquema 35).



Esquema 35

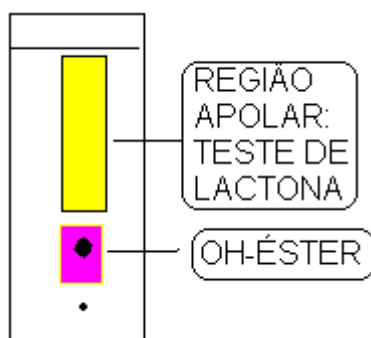
As condições testadas estão resumidas na tabela 10, bem como os resultados obtidos.

Tabela 10 – CONDIÇÕES DE LACTONIZAÇÃO DO HIDRÓXI ÉSTER (5). ESCALA DE 0,05 mmol

N.º	CONDIÇÕES	RESULTADO
1	PTSA, benzeno (ou tolueno), refluxo (2h até 3 dias) <sup>38,40</sup>	MP
2	Imidazol, MeCN <sup>64</sup>	MP
3	Resina de troca iônica Amberlyste 15A, THF <sup>36</sup>	MP
4	ZnCl <sub>2</sub> , peneiras moleculares 4Å, THF <sup>65</sup>	SP
5	PTSA, dioxana, microondas <sup>67</sup>	MP
6	Lipase (PLL), peneiras moleculares 3 Å e 4 Å, tolueno, temp. amb. <sup>57-60</sup>	MP + SP
7	Lactonização térmica: 150-250°C, 5 a 30min, capilar selado sob vácuo ou com N <sub>2</sub>	MP (traços de P) + carbonização
8	Microondas: lactonização térmica sem e com solvente (acetonitrila)	MP
9	Mimetização da lactonização no injetor CG: injeções sucessivas em injetor de CG com coluna empacotada, substituição da coluna analítica por “traps” de adsorção à temperatura ambiente.	MP (traços de P)

Legenda: MP = material de partida; SP = sub-produtos; P = produto

Para o acompanhamento das reações resumidas na tabela 10, deparou-se com outro problema, pois em soluções diluídas como nestes experimentos, todas as análises por CG mostravam a presença da lactona que era formada, provavelmente, devido a alta temperatura do injetor. O acompanhamento foi realizado combinando-se CCD anlítica contendo indicador de fluorescência, extraíndo-se os pontos dos  $R_f$ 's da região do hidróxi éster (**5**) para analisar por CG e verificar a presença do material de partida indiretamente através da formação do pico da correspondente lactona formada no injetor. Também acompanhou-se a possível formação da lactona pela extração da sílica de toda a região com polaridade menor que a do correspondente hidróxi éster e analisando-se por CG (figura 43).



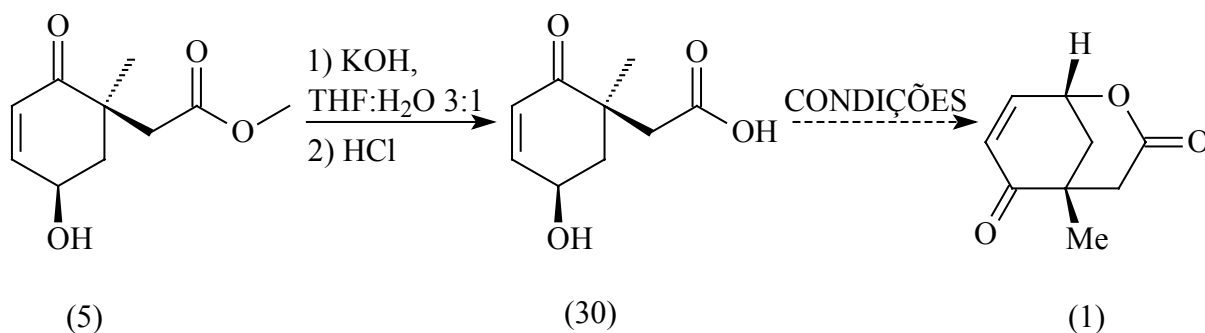
**Figura 43: Acompanhamento das reações de lactonização por CCD + CG**

Por CCD, observava-se predominantemente a presença de material com mesmo  $R_f$  do material de partida (**5**). Decidiu-se então realizar a reação de lactonização a partir do hidróxi ácido (**30**).

#### **4.2.9. HIDRÓLISE DO ÉSTER METÁLICO (5) E TENTATIVA DE LACTONIZAÇÃO DO HIDRÓXI ÁCIDO (30)**

Estas duas reações foram conduzidas de modo sequencial sem o isolamento do intermediário polar ceto hidróxi ácido (**30**). A evolução da reação de hidrólise do éster (esquema 36) foi acompanhada por CCD e ocorreu à temperatura ambiente

em tempos variando de 1 a 2 h. O hidróxi ácido (**30**) também levou à lactona final (**1**) quando analisado por CG, a exemplo do que ocorreu com o hidróxi éster (**5**).



**Esquema 36**

#### 4.2.9.1 Condições testadas para lactonização do hidróxi ácido (**30**)

A tabela 11 apresenta um resumo das condições testadas para esta reação. Acompanhou-se a evolução destas reações também por CCD conjugado com CG.

Tabela 11 – CONDIÇÕES DE LACTONIZAÇÃO DO HIDRÓXI ÁCIDO (**30**). ESCALA DE 0,05 mmol

N.º	CONDIÇÕES	RESULTADO
1	DCC, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeCN 0,7:0,3 ou THF <sup>41</sup>	MP (traços de P)
2	PTSA, benzeno (ou tolueno), refluxo (2h até 3 dias) <sup>38,40</sup>	MP
3	Lactonização térmica: 150-250°C, 5 a 30min, capilar selado sob vácuo ou com N <sub>2</sub>	MP (traços de P) + carbonização
4	Lactonização de Corey: <sup>45</sup> Dissulfeto de dipiridila, Ph <sub>3</sub> P, AgClO <sub>4</sub> , xileno e refluxo	MP (traços de P) + SP
5	CuSO <sub>4</sub> anidro, xileno, refluxo.	MP

Legenda: MP = material de partida da lactonização (hidróxi ácido **30**); SP = sub-produtos;  
P = produto

Com estes resultado das tabelas 10 e 11, dúvidas surgiram quanto à possibilidade de lactonização desta molécula e também quanto aos métodos de acompanhamento da reação empregados:

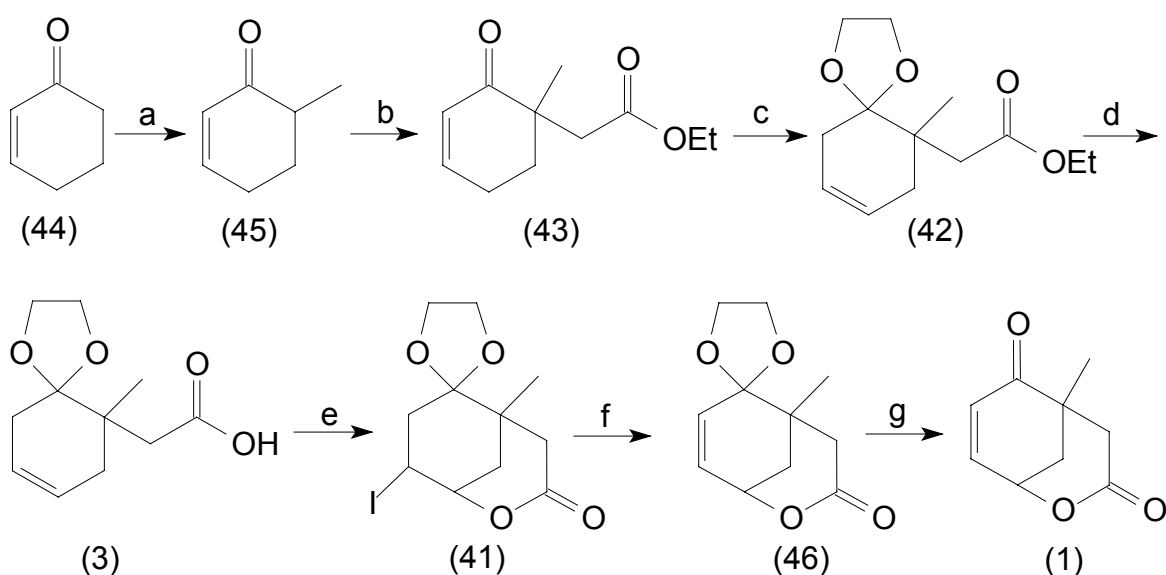
- As quantidades disponíveis para as reações são muito pequenas, dificultando seu acompanhamento e a avaliação conclusiva dos resultados;
  - Solução: obtenção do hidróxi ácido (**30**) em maior quantidade.
- A resolução cromatográfica por CCD entre a lactona (**1**), o hidróxi éster (**5**), e mesmo o hidróxi ácido (**30**) poderia não estar adequada com os sistemas de solventes utilizados. Esta hipótese inviabilizaria o modo de acompanhamento da evolução da reação empregado, bem como as avaliações indicadas.
- A "mobilidade espacial" do grupo funcional hidroxila tanto em (**5**) como em (**30**) é muito reduzida, requerendo condições muito específicas em termos energéticos ou de aproximação espacial da carbonila para efetivar a lactonização.

Nesta etapa do trabalho optou-se por obter a lactona em questão via outra abordagem para solucionar este problema, utilizando-se um precursor que não hidróxi ácido para a reação de lactonização.

Como tanto a rota racêmica 1 como a rota quiral projetadas inicialmente passam pelo hidróxi ácido, a rota racêmica 2 foi empregada para a síntese do composto modelo (**1**).

### 4.3. ROTA RACÊMICA 2

Localizou-se dois pontos críticos para o sucesso desta rota projetada no esquema 3, repetido abaixo: a migração da dupla ligação na passagem de **(43)** para **(42)** e a formação do sistema lactônico bicíclico [3.3.1] de **(41)**. A migração da dupla ligação é comum para este tipo de reação apenas em moléculas em que a posição 3 ou 4 está substituída.<sup>95</sup> No caso da molécula **(43)** não existe este tipo de substituição, o que poderia inviabilizar a rota em caso de fracasso desta etapa.



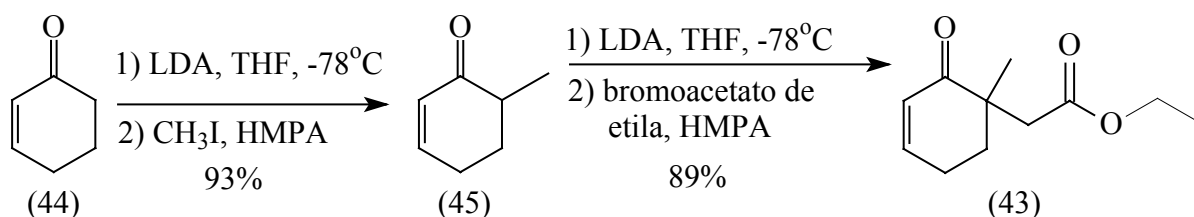
a) LDA, THF, -78°C, MeI. b) LDA, THF, -78°C, bromoacetato de etila c).PTSA, etilenoglicol, benzeno, refluxo 20h. d) KOH, THF:H<sub>2</sub>O 3:1, HCl. e) I<sub>2</sub>, KI, NaHCO<sub>3</sub> aq., THF, Et<sub>2</sub>O. f) DBU, benzeno, refluxo. g) acetona, PTSA.

Esquema 3



#### 4.3.1. ALQUILAÇÕES DA CICLOEXENONA (44)

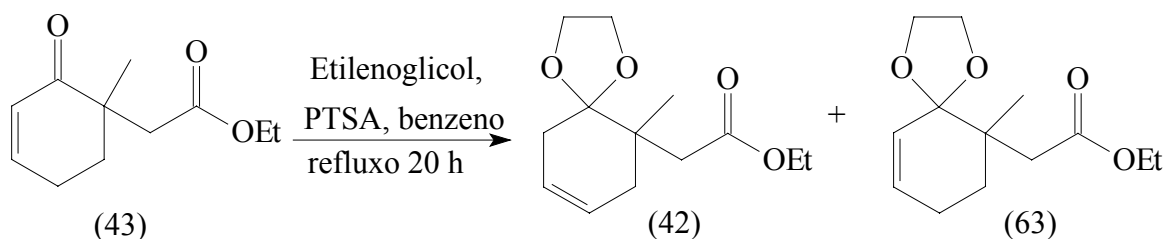
Foram empregadas as mesmas condições já descritas na rota quirál para estas duas reações de alquilações da cicloexenona (44) (esquema 37). Os rendimentos obtidos foram de 93% e 89% respectivamente.



Esquema 37

#### 4.3.2. PROTEÇÃO DA CARBONILA DE (43) E MIGRAÇÃO DA LIGAÇÃO DUPLA

Esta etapa, considerada chave para o sucesso da rota, resultou na formação majoritária de um dos isômeros frente ao outro, na proporção relativa de 90,5% : 9,5% determinada na mistura reacional por CG/EM (esquema 38).



Esquema 38

Após separação e purificação do composto majoritário as multiplicidades dos hidrogênios vinílicos observadas por RMN  $^1\text{H}$  (figura 44) permitiram definir a estrutura do composto majoritário como sendo a do composto desejado (42). Obteve-se 63% de rendimento do composto (42).

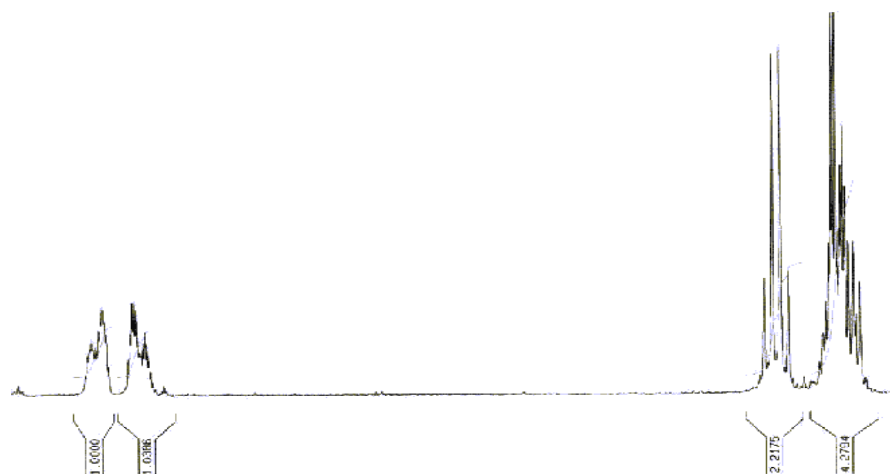


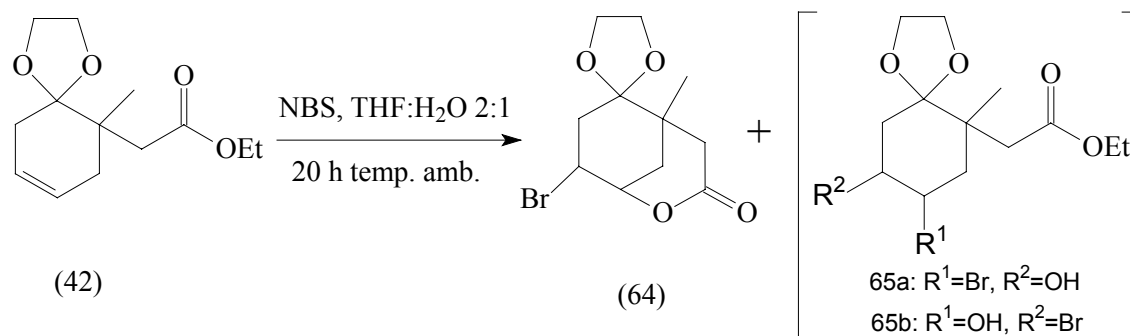
Figura 44: Expansão de RMN  $^1\text{H}$  da região vinílica de (42)

#### 4.3.3. HALOLACTONIZAÇÃO

A reação clássica de halolactonização é a iodolactonização a partir de ácido carboxílico insaturado. Porém, trabalhos publicados<sup>71,96</sup> indicam possibilidade de bromolactonização direta de olefina-éster para lactonas simples com anéis de 5 membros. Optou-se por testar esta condição para evitar a etapa reacional da hidrólise do éster.

##### 4.3.3.1. Bromolactonização do éster insaturado (42)

Esta reação foi conduzida utilizando N-bromossuccinimida para evitar a formação da bromoidrina,<sup>96</sup> em escala de 0,05 mmol (esquema 39).



Esquema 39

Observou-se a formação da bromolactona (**64**), porém, diferentemente do citado para formação de anéis de 5 membros, a reação ocorreu com formação majoritária dos possíveis isômeros de posição da bromoidrina (**65a** e **65b**), obtendo-se proporção relativa aproximada de 15:(25:60) de produto:subproduto (isômeros), identificados por CG/EM na mistura reacional.

A figura 45 apresenta os cromatogramas obtidos por fragmentação com impacto de elétrons (I.E.) e com ionização química (I.Q., acetonitrila) da mistura reacional após consumo de todo material de partida.

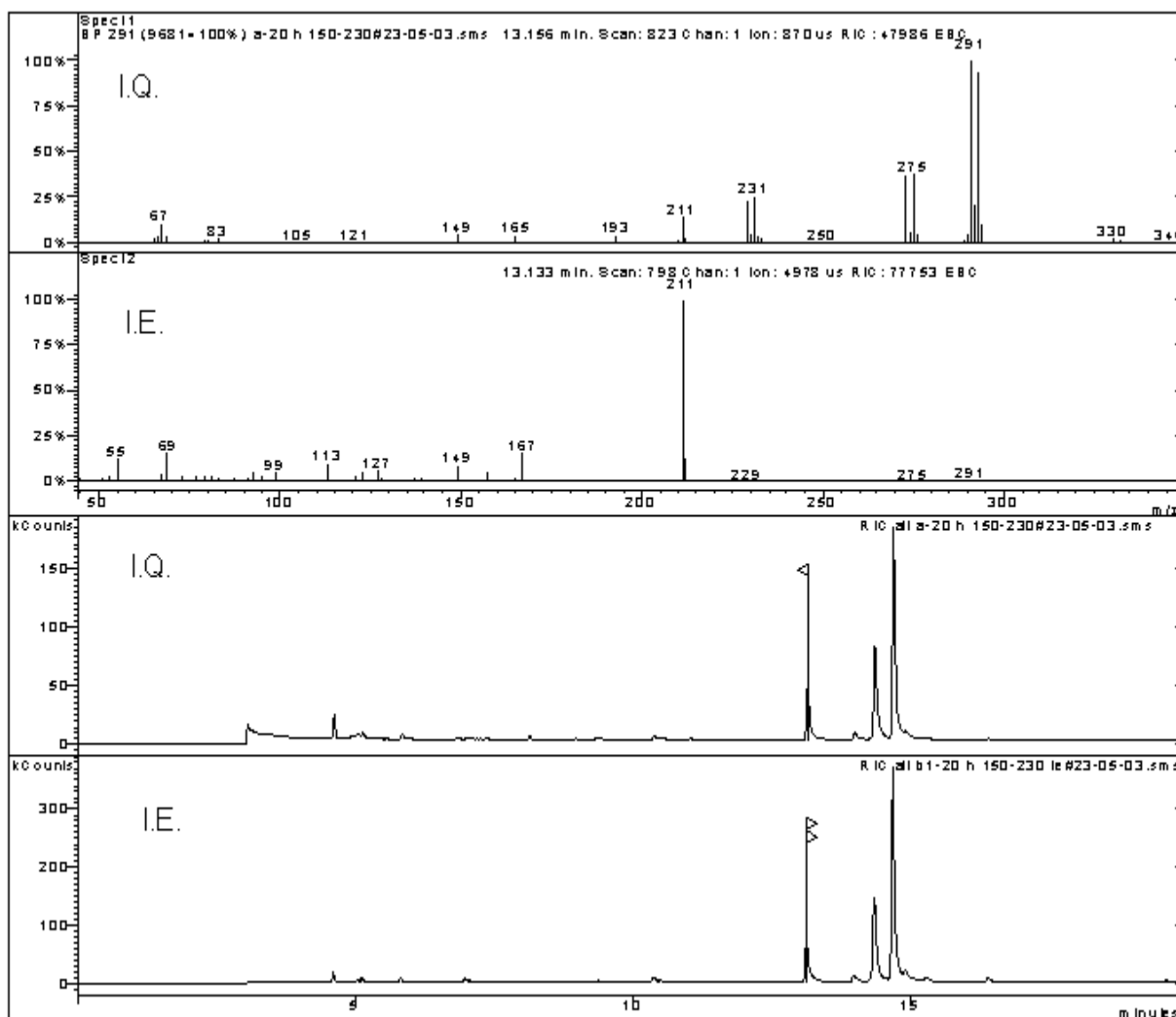


Figura 45: Cromatogramas e espectros de massas I.E. e I.Q. da bromolactona (64)

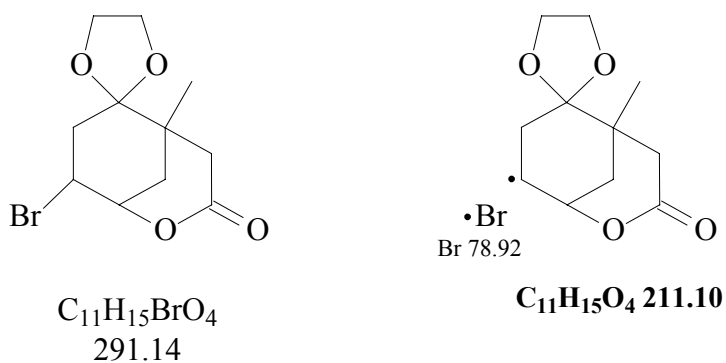


Figura 46: Fragmentação apresentando a perda de bromo na bromolactona (64)

O espectro de massas obtido por impacto de elétrons apresenta como pico base a perda do bromo ( $m/z = 211$ ) (figura 46). Por ionização química observa-se nitidamente o íon molecular como pico base e com o perfil típico de moléculas contendo um átomo de bromo, gerando dois picos de  $M^+$  e  $(M^+ + 2)$  devido à sua proporção de abundância isotópica de aproximadamente 1:1, neste caso  $m/z = 291$  e 293.

A identificação dos subprodutos (isômeros **65a** e **65b**) foi realizada pelos espectros de CG/EM apresentados abaixo. A figura 47 corresponde ao pico cromatográfico minoritário e de menor tempo de retenção (fig. 45) e a figura 48 ao pico majoritário e de maior tempo de retenção.

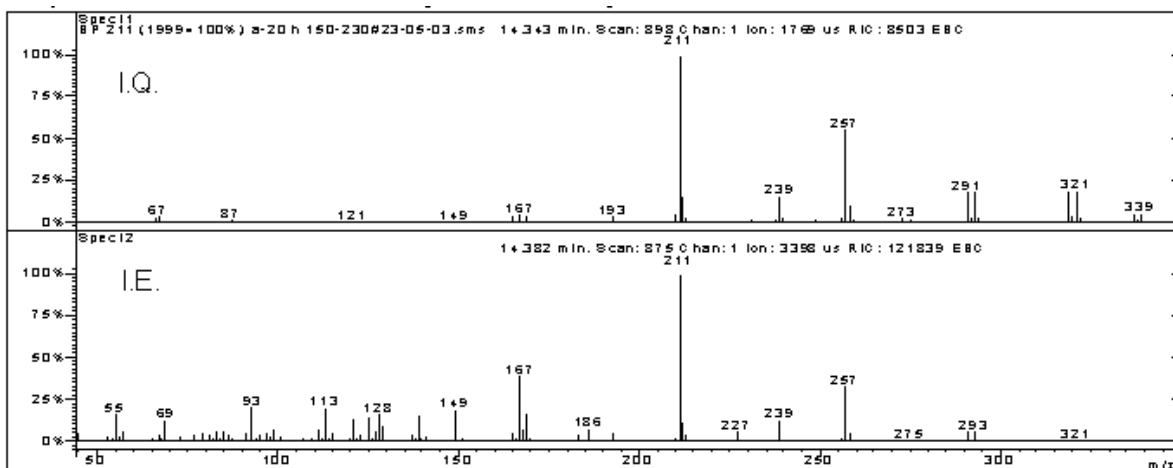
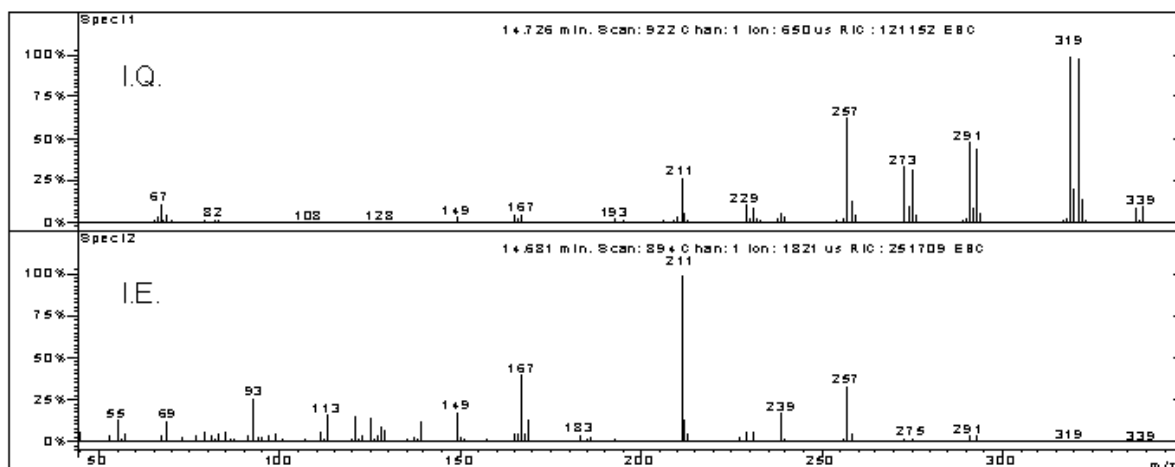


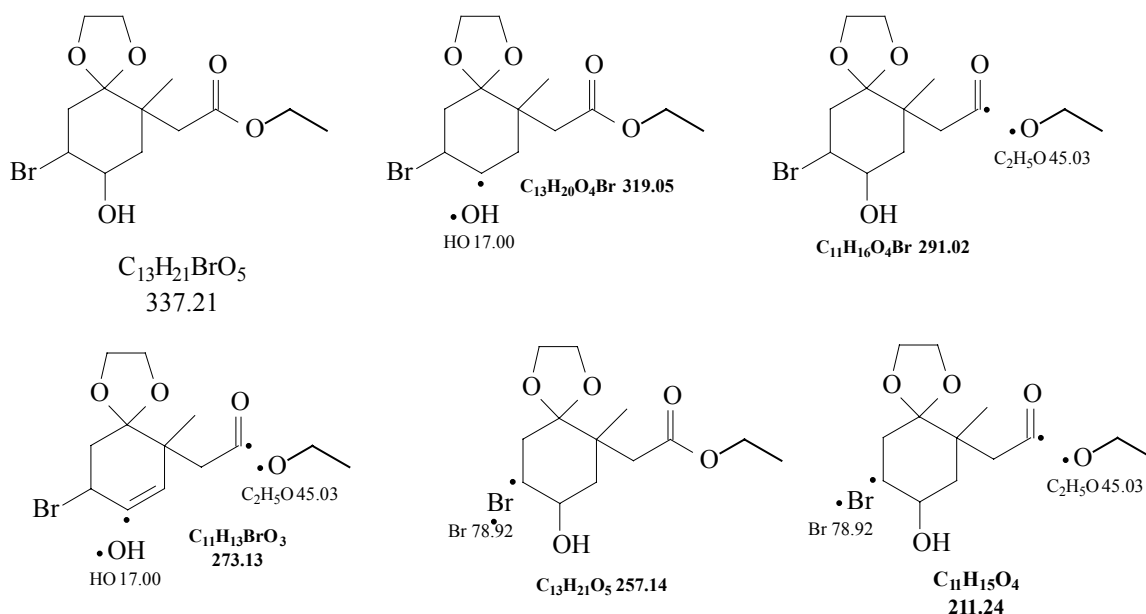
Figura 47: espectros de massas I.E. e I.Q. da bromodrina minoritária (65)



**Figura 48: Espectros de massas I.E. e I.Q. da bromidrina majoritária (65)**

Pela técnica de ionização química (I.Q. na figura acima) observa-se o pico do íon molecular  $m/z = 337/339$  correspondendo aos íon  $M^+$  e  $(M^+ + 2)$  das bromoidrinas em ambos os casos, apesar de pequena intensidade. O pico base de  $m/z = 319/321$  corresponde à perda de água da molécula.

A figura 49 abaixo apresenta a sugestão de fragmentação por impacto de elétrons (I.E. da figura 48) para os íons iniciais das bromoidrinas.



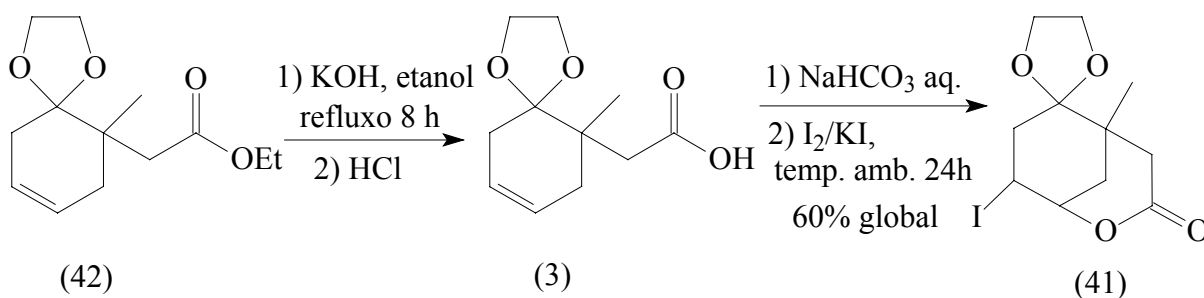
**Figura 49: Fragmentação sugerida para os principais íons dos subprodutos (65)**

A fragmentação por impacto de elétrons também apresenta coerência para as estruturas **(65)** propostas. Os picos de  $m/z = 319/321$ ,  $291/293$  e  $273/275$  ainda conservam o bromo na molécula, enquanto que o pico de  $m/z = 257$  denota a perda do bromo e o pico base de  $m/z = 211$  deve ser originado da fragmentação sequencial do bromo e a perda de molécula neutra de etanol.

De fundamental importância para o presente estudo foi o indicativo da obtenção da estrutura lactônica bicíclica **(64)**, demonstrando a viabilidade desta proposta. Entretanto, estudos para otimização desta reação não foram realizados, uma vez que os resultados se mostraram pouco promissores em termos de rendimento, e tendo em vista que a reação de iodolactonização via ácido insaturado poderia minimizar a formação da halohidrina como subproduto.

#### 4.3.3.2. Iodolactonização do ácido insaturado (3)

As reações de hidrólise do éster **(42)** e de iodolactonização<sup>69,70</sup> foram realizadas em uma única etapa, sem o isolamento do ácido intermediário **(3)** (esquema 40).



Esquema 40

A formação de iodidrina não foi detectada nesta reação, e a iodolactona **(41)** foi obtida com rendimento de 60% para as duas etapas, na forma de um sólido amarelo-pálido.

A formação da iodolactona (**41**) foi identificada por CG/EM na mistura reacional (figura 50), e caracterizada por RMN após purificação (espectros nas páginas A-19, A-20 e A-21).

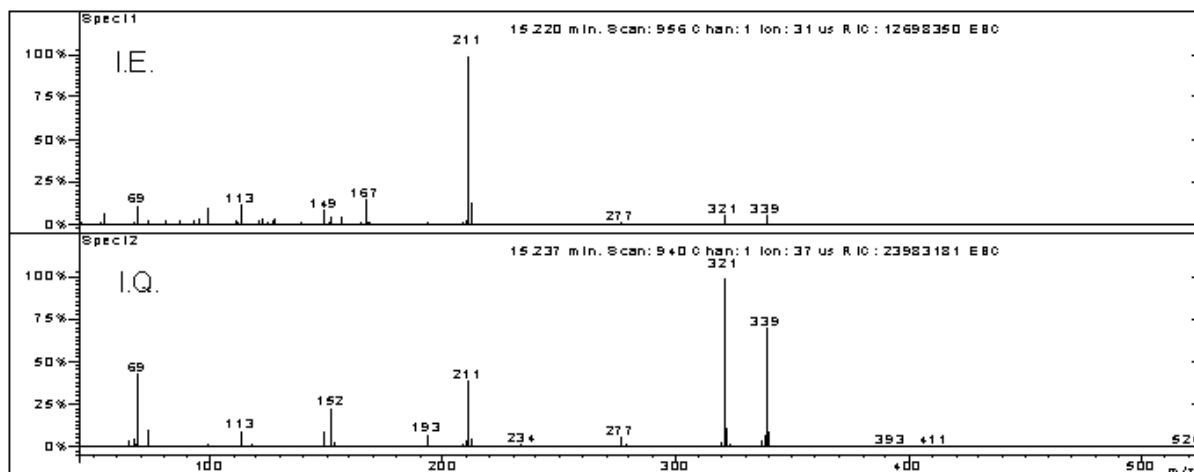


Figura 50: Espectros de massas I.Q. e I.E. da iodolactona (**41**)

O espectro de massas obtido por impacto de elétrons apresenta o íon molecular ( $m/z = 339, M^+ + 1$ ) em pequena intensidade, o qual foi confirmado pelo aumento significativo de intensidade por ionização química. O íon com  $m/z = 321$  pode ser gerado pela perda de água, e como pico base a perda do iodo com  $m/z = 211$ , conforme fragmentação sugerida na figura 51 abaixo.

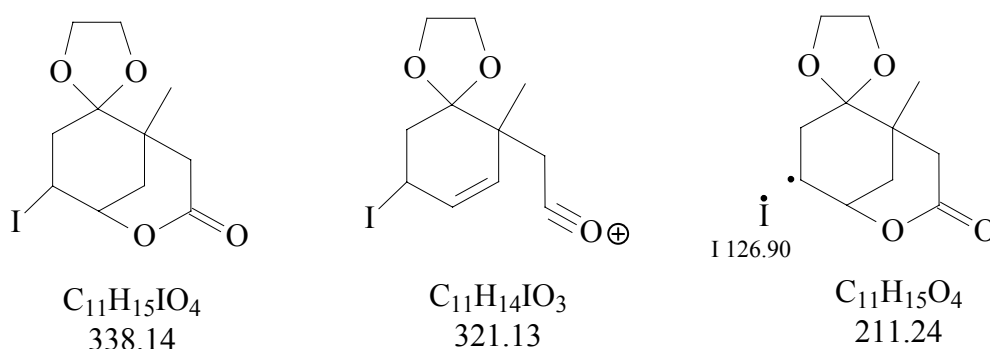


Figura 51: Fragmentação sugerida para os principais íons da iodolactona (**41**)

Com o sistema rígido bicíclico já formado, observa-se um interessante acoplamento à longa distância entre os hidrogênios representados por  $H_A$  e  $H_C$  na



expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da figura 52. O hidrogênio com deslocamento de 2,92 ppm ( $\text{H}_\text{A}$ ) forma um duplo dubleto devido a um acoplamento geminal e outro à longa distância com o hidrogênio  $\text{H}_\text{C}$  (1,79 ppm). O  $\text{H}_\text{C}$  forma um duplo duplo dubleto devido à três acoplamentos diferentes, um geminal, outro vicinal com o carbinólico e o terceiro à longa distância com o  $\text{H}_\text{A}$ .

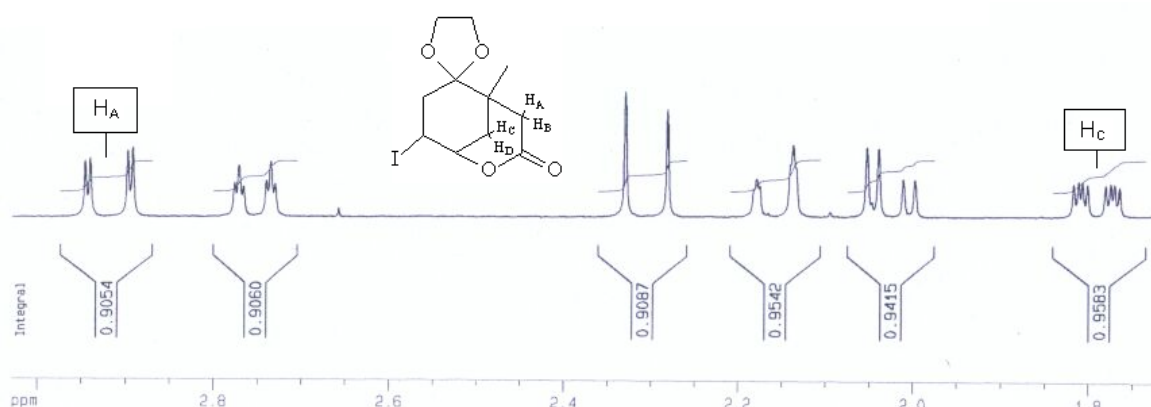
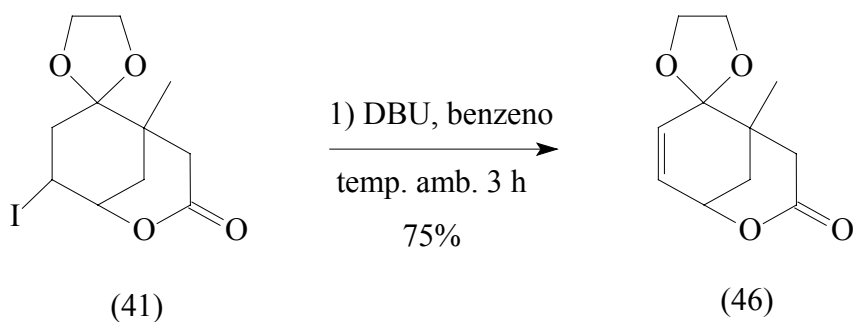


Figura 52: Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da iodolactona (41)

#### 4.3.4. ELIMINAÇÃO DO IODETO EM (41)

Utilizou-se as condições<sup>97</sup> previstas na rota (esquema 41) e obteve-se eliminação rápida, porém no caso desta molécula sem necessidade de refluxo, com rendimento de 75%. A formação da lactona insaturada (46) foi identificada por CG/EM na mistura reacional (figura 53), e caracterizada por RMN após purificação (espectros nas páginas A-22 a A-26).



Esquema 41

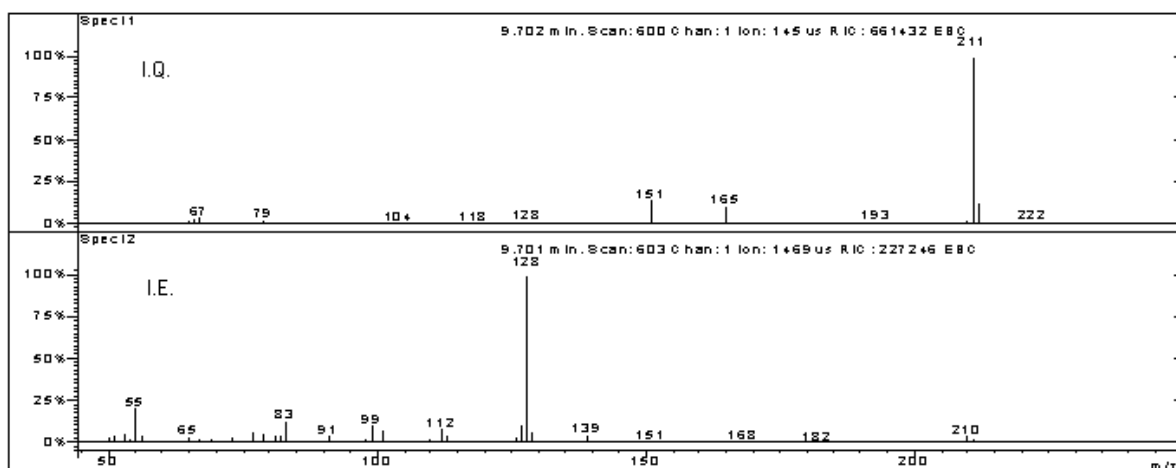


Figura 53: Espectros de massas I.E. e I.Q. da lactona insaturada (46)

O espectro de massas obtido por impacto de elétrons apresenta o íon molecular ( $m/z = 210$ ,  $M^+$ ) em pequena intensidade, confirmado pelo aumento significativo de intensidade por ionização química ( $m/z = 211$ ,  $M^+ + 1$ ). A proposta para os picos derivados das primeiras fragmentações é apresentada na figura 54 abaixo. Porém, o pico base ( $m/z = 128$ ) provavelmente seja derivado de um rearranjo, ou de fragmentações posteriores e sucessivas.

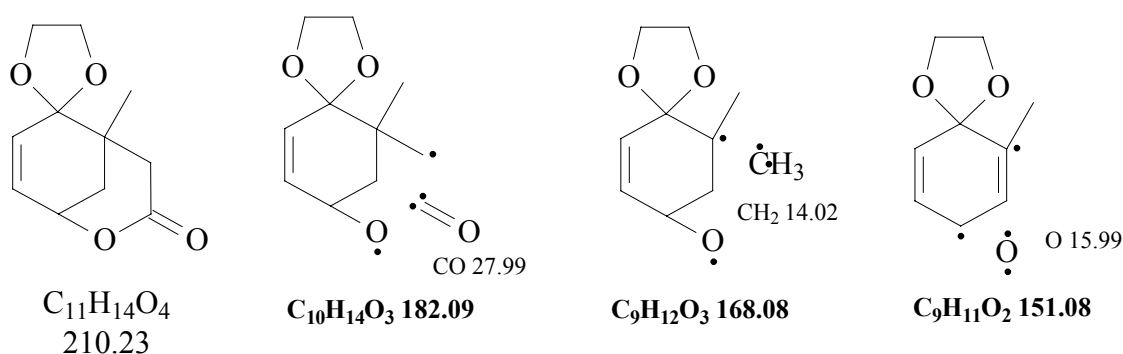


Figura 54: Fragmentação sugerida para os íons iniciais da lactona insaturada (46)

Com a estrutura lactônica insaturada já presente no composto (46), estudos de RMN  $^1H$  foram realizados para verificar a presença do acoplamento à longa distância (acoplamento em W) citado para o produto natural. O espectro de RMN  $^1H$  demonstrou a presença deste acoplamento (expansão na figura 55), formando um duplo duplo dubleto para o hidrogênio vinílico em 6,07 Hz ( $H_F$ ), com constante  $^5J$  de 1,6 Hz com o  $H_D$ , contra 1 Hz encontrado para o produto natural.

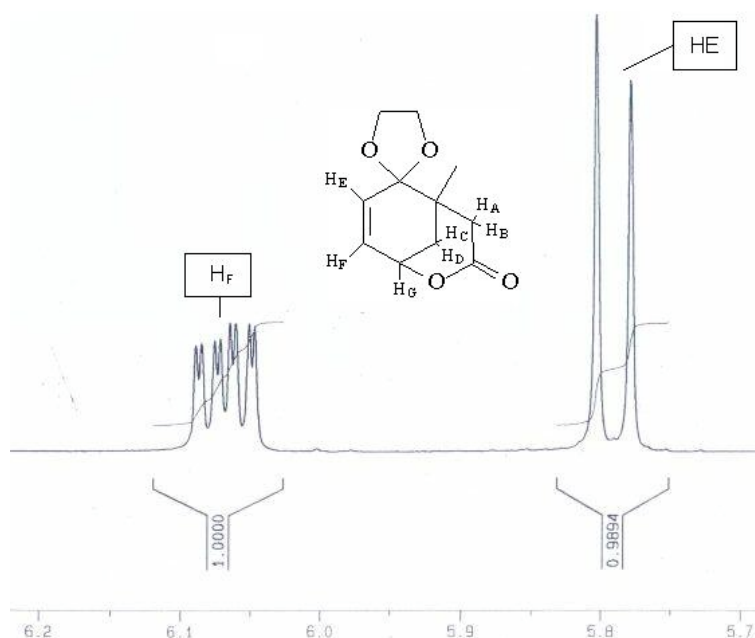
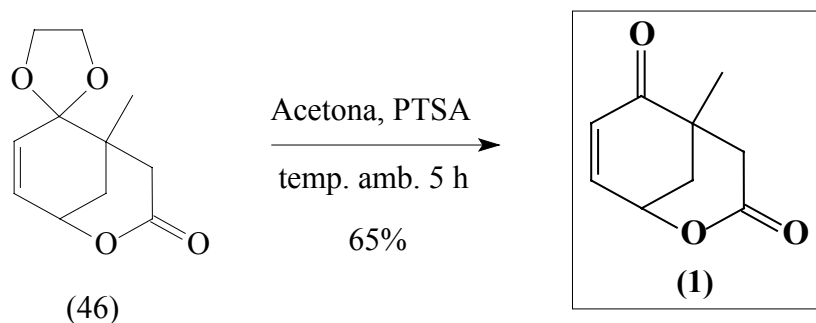


Figura 55: Expansão do espectro de RMN  $^1H$  da lactona insaturada (46) na região vinílica

O outro acoplamento à longa distância já observado na molécula da iodolactona anterior é mantido (ver expansão no anexo A-23, entre H<sub>A</sub> em 3,10 ppm e H<sub>C</sub> em 2,27 ppm).

#### 4.3.5. OBTENÇÃO DA LACTONA FINAL (1)

Empregou-se condições reacionais brandas de trans-cetalização<sup>95</sup> com acetona (esquema 42) e obteve-se a lactona (1) como um sólido branco em 65% de rendimento.



Esquema 42

A formação da lactona final (1) foi identificada por CG/EM na mistura reacional (figura 56), e totalmente caracterizada por RMN após purificação (espectros nas páginas A-27 a A-34).

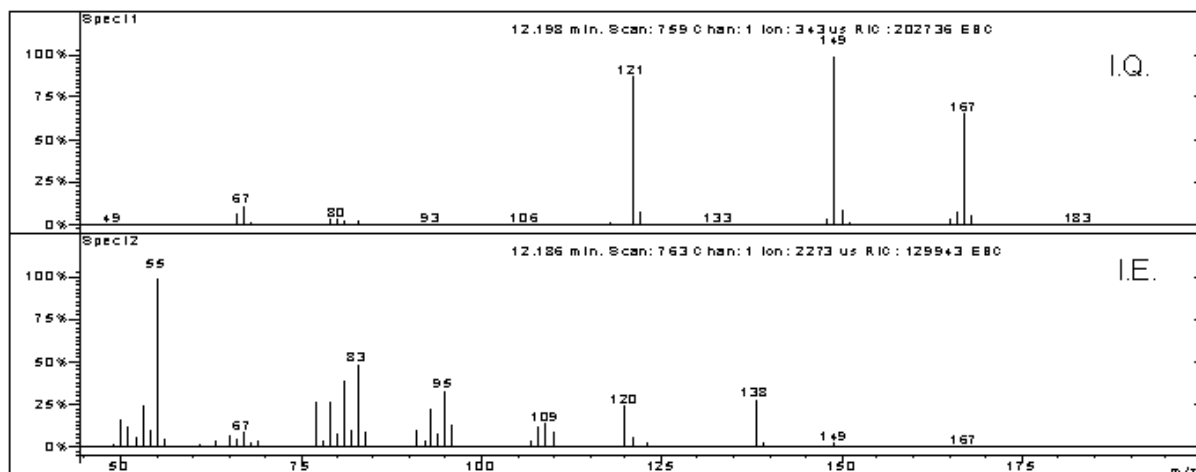


Figura 56: Espectros de massas I.E. e I.Q. da lactona final (1)

O espectro de massas obtido por impacto de elétrons apresenta o íon molecular ( $m/z = 167$ ,  $M^+ + 1$ ) em pequena intensidade, confirmado pelo aumento significativo de intensidade por ionização química. O íon com  $m/z = 149$  pode ser gerado pela perda de água a partir da íon molecular protonado ( $m/z = 167$ ), e a perda sequencial de CO resultaria no íon com  $m/z = 120$ . O íon com  $m/z = 138$  resulta diretamente da eliminação de CO da molécula inicial. A figura 57 apresenta a fragmentação sugerida para a lactona (1).

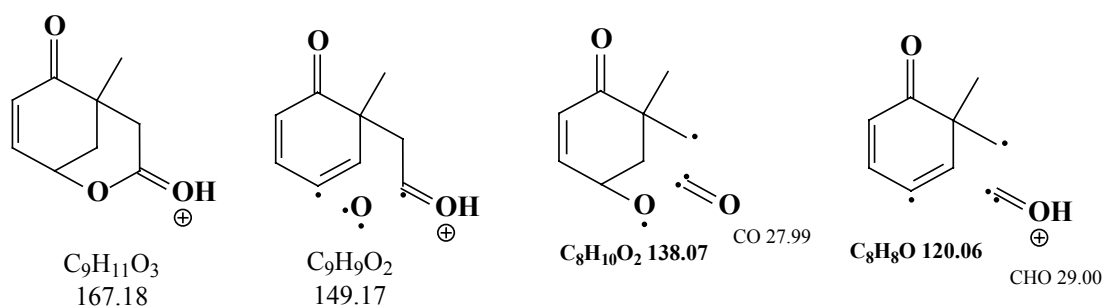
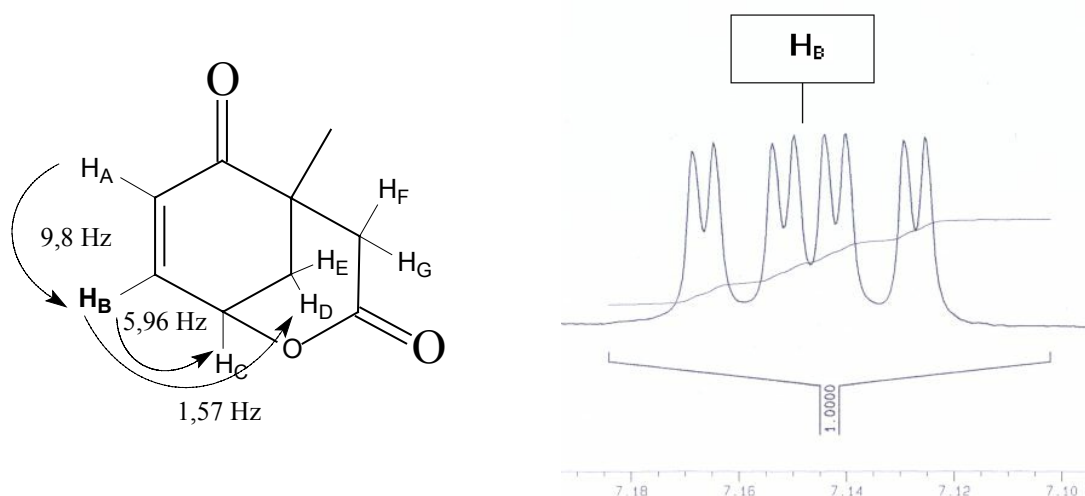


Figura 57: Fragmentação sugerida para os principais íons da lactona (1)

Os estudos de RMN  $^1\text{H}$  para esta molécula (figura 58) demonstraram boa concordância com relação ao produto natural (2) para o qual foi publicado acoplamentos de 10; 6 e 1 Hz para o hidrogênio com sinal em 7,13 ppm, hidrogênio vinílico  $\beta$ -carbonílico ( $\text{H}_B$ ).



**Figura 58:** Acoplamentos dos hidrogênios olefínicos de (1) e expansão de RMN <sup>1</sup>H do H<sub>B</sub>

A maior diferença foi observada para o acoplamento entre H<sub>B</sub> (7,15 ppm) com H<sub>D</sub> (2,25 ppm), que pode ser decorrente do fato de no produto natural o substituinte ser a farnesila, muito maior que a metila, alterando a conformação da molécula e, consequentemente, o ângulo diedro entre os hidrogênios em questão.

O acoplamento à longa distância entre os hidrogênios dos dois –CH<sub>2</sub>– da molécula (H<sub>E</sub>, 2,31 ppm e H<sub>F</sub>, 2,72 ppm da fig. 58), já observado nas duas moléculas precursoras anteriores é mantido. O estudo de NOE (efeito nuclear Overhauser) apresentado nas figuras 59a, 59b demonstra este acoplamento.

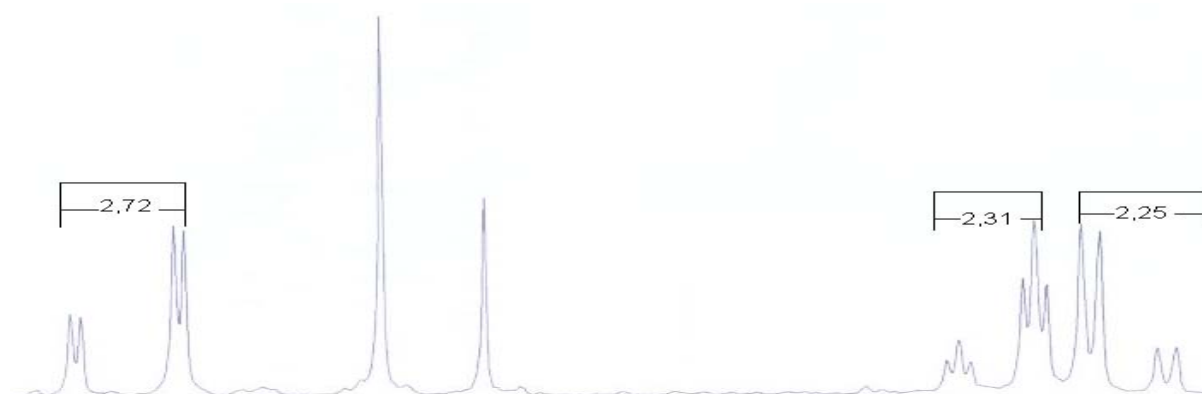


Figura 59a: Expansão de RMN  $^1\text{H}$  mostrando os hidrogênios 2,25 – 2,31 – 2,72 ppm

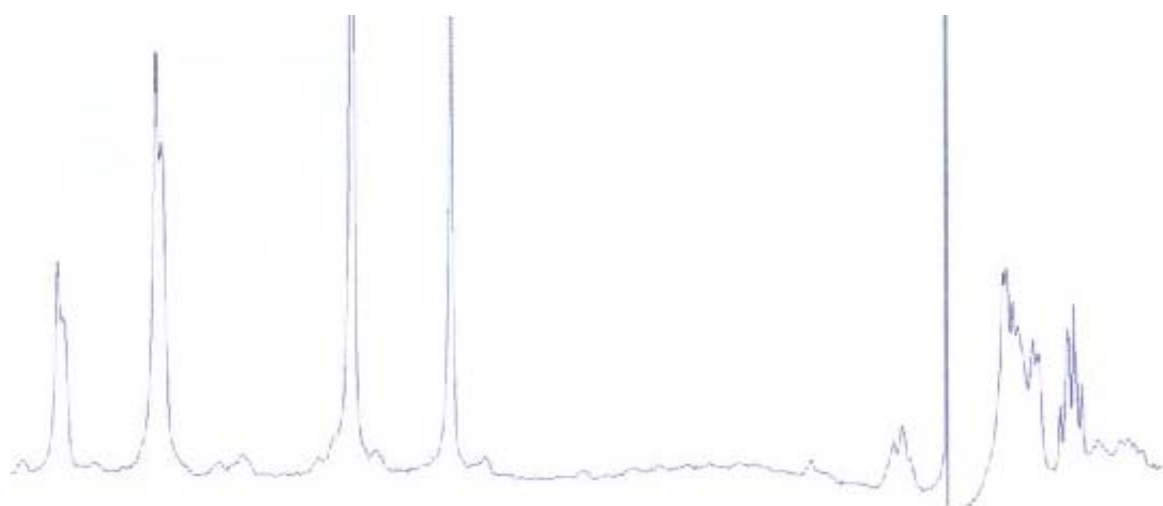


Figura 59b: Irradiação do hidrogênio em 2,31 ppm – NOE para hidrogênios em 2,25 e 2,72 ppm

Na tabela 12 estão listados os deslocamentos químicos e multiplicidade de alguns hidrogênios do composto modelo (**1**), do produto natural (**2**) e do composto modelo que teve sua estrutura revisada (**16**), para efeito de comparação. As estruturas dos compostos em questão estão representadas na figura 60.

Tabela 12 – COMPARAÇÃO DE DADOS DE RMN <sup>1</sup>H

H	COMP. MODELO (1)	PROD. NATURAL (2) <sup>26</sup>	COMP. MODELO (16) <sup>25</sup>
	400 MHz	300 MHz	200 MHz
2 $\alpha$	<b>2,72 dd</b>	2,57 dd	---
2 $\beta$	<b>2,58 d</b>	2,67 d	---
3'	<b>6,15 d</b>	6,13 d	6,16 dd
4'	<b>7,15 ddd</b>	7,13 ddd	6,73 dd
5'	<b>5,07 m</b>	5,05 m	4,77 dd
6' $\alpha$	<b>2,31 dt</b>	2,26 ddd	---
6' $\beta$	<b>2,25 ddd</b>	2,20 ddd	---

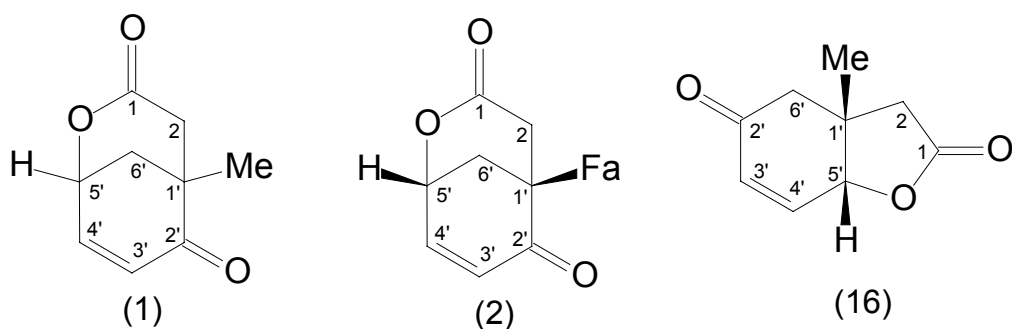


Figura 60: Estruturas das lactonas para comparação de dados de RMN

Na tabela 13 são mostrados os valores de deslocamento químico de carbono dos três compostos ilustrados na figura 60.

Tabela 13 – COMPARAÇÃO DE DADOS DE RMN <sup>13</sup>C

C	COMP. MODELO (1)	PROD. NATURAL (2) <sup>26</sup>	COMP. MODELO (16) <sup>25</sup>
1	<b>168,54</b>	168,96	173,91
2	<b>41,60</b>	39,72	40,37
1'	<b>42,00</b>	45,99	44,71
2'	<b>200,46</b>	200,31	195,71
3'	<b>130,32</b>	130,67	131,16
4'	<b>144,36</b>	144,46	140,86
5'	<b>69,67</b>	69,78	79,52
6'	<b>36,91</b>	33,63	40,78



Observa-se uma concordância muito boa entre os dados de deslocamento químico de carbono para o composto modelo sintetizado (**1**) e o produto natural (**2**) para os principais sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  (tabela 13), com exceção dos carbonos influenciados pelas diferenças do substituinte metila em (**1**) e farnesila em (**2**) (1', 2 e 6'). Boa concordância é também observada para os deslocamentos químicos e multiplicidade dos hidrogênios mostrados na tabela 12.

Testes desta molécula por CCD demonstraram que a polaridade da lactona (**1**) é maior do que a esperada. A comparação das retenções relativas ( $R_f$ ) entre a lactona (**1**) obtida nesta rota, o hidróxi éster (**5**) e o hidróxi ácido (**30**) da rota quiral, com os mesmos sistemas de solventes utilizados para acompanhamento da reação de lactonização (4.2.8. e 4.2.9.) indicou uma baixa resolução ( $\Delta R_f$ ) para os três compostos. Portanto, o fato de não ter sido observado produto na região apolar da cromatoplaça nas tentativas de lactonização da rota quiral, conforme esperado para a lactona naquela ocasião, não pode ser usado como critério para conclusão de não conversão do material de partida em produtos.

Comparou-se também os tempos de retenção por CG com coluna quiral (figura 61) da lactona obtida através desta rota racêmica com a lactona formada no injetor do cromatógrafo na rota quiral e observou-se ótima separação enantiomérica.

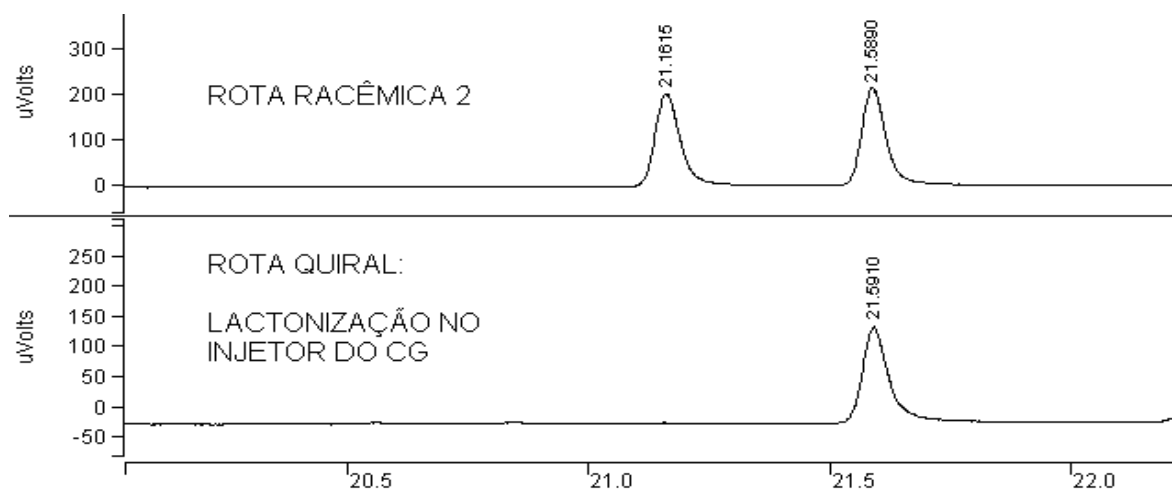
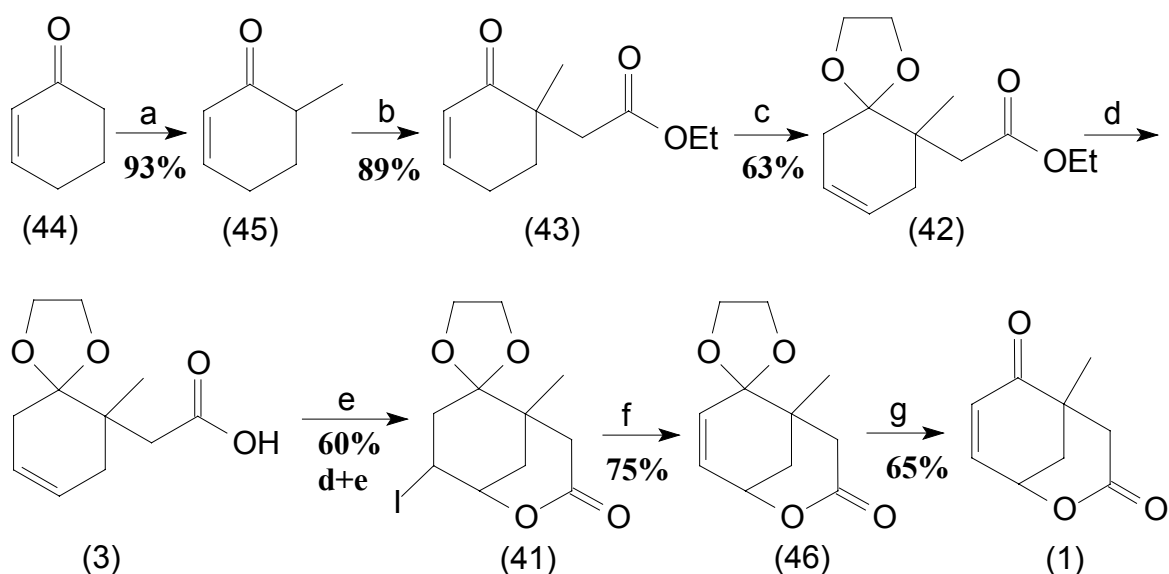


Figura 61: CG em coluna quiral das lactonas quiral e racêmica

Como a estereoquímica da lactona obtida na rota quiral foi determinada como sendo (R, R), os tempos de retenção de ambos os enantiômeros (R, R) e (S, S) tornam-se conhecidos para este sistema cromatográfico.

O sumário das reações desta rota com seus rendimentos está representado no esquema 43.



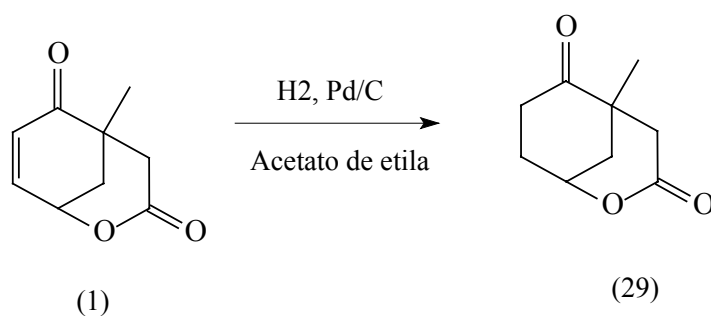
a) LDA, THF, HMPA,  $-78^{\circ}\text{C}$ , MeI. b) LDA, THF, HMPA,  $-78^{\circ}\text{C}$ , bromoacetato de etila. c) PTSA, etilenoglicol, benzeno, refluxo 20 h. d) KOH, THF:H<sub>2</sub>O 3:1, HCl. e) I<sub>2</sub>, KI, NaHCO<sub>3</sub> aq., THF, Et<sub>2</sub>O. f) DBU, benzeno, temp. amb. g) acetona, PTSA.

**Esquema 43**

Obteve-se um rendimento global de 15% para a lactona (1) partindo-se da cicloexenona.

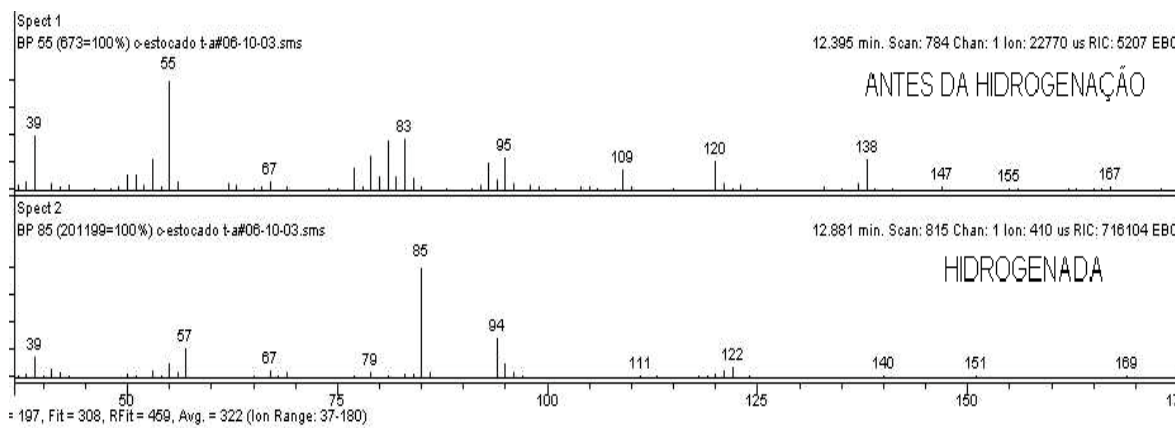
#### 4.3.6. TESTE DE HIDROGENAÇÃO DA LACTONA FINAL (1)

Realizou-se um teste em microescala de hidrogenação da lactona final insaturada (1) (esquema 44) para comparação de espectros de massas entre este produto hidrogenado e a possível lactona saturada (29) da rota racêmica 1 (ver esquem 16 da página 52).



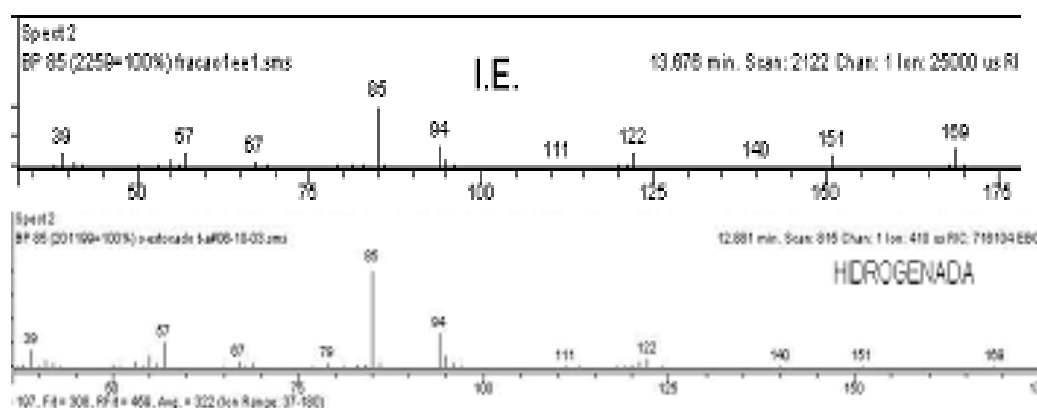
**Esquema 44**

A figura 62 apresenta os espectros de massas (I. E.) das lactonas insaturada (1) e após hidrogenação (29).



**Figura 62: Espectros de massas (I. E.) das lactonas (1) (superior) e após hidrogenação (29) (inferior)**

Os espectros de massas da lactona hidrogenada (**29**) (figura 63, parte inferior) e da possível lactona, não isolada, obtida na rota racêmica 1 (figura 63 parte inferior) apresentam grande similaridade, tendo o fragmento de  $m/z = 85$  como pico base em ambos os casos, permitindo concluir que a substância obtida na rota racêmica 1 tratava-se da lactona de 6 membros (**29**) e não de seu isômero de 5 membros (**53**).



**Figura 63:** Comparação de espectros de massas da suposta lactona (**29**) da rota racêmica 1 (espectro superior) e do produto de hidrogenação da lactona modelo (**1**) (inferior)

## **5. CONCLUSÕES**

## 5. CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho permitem as seguintes conclusões:

- ⇒ A boa concordância entre os dados de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto modelo sintetizado (**1**) e do produto natural (**2**) permite afirmar que a estrutura revisada (**2**), proposta para a lactona bioativa natural, deva estar correta.
- ⇒ A metodologia empregada na rota racêmica-2 mostrou-se eficiente para a construção deste sistema lactônico bicíclico de pouca ocorrência em produtos naturais.
- ⇒ Uma rota quiral foi desenvolvida fornecendo uma possibilidade de síntese total do produto natural, após viabilizada sua etapa de lactonização.
- ⇒ A estereoquímica absoluta da molécula natural pode ser atingida utilizando-se a rota quiral desenvolvida.

## **6. *PERSPECTIVAS***

## 6. PERSPECTIVAS

Como perspectivas de desdobramentos deste trabalho, que serão exploradas pelo grupo de pesquisa, têm-se:

⇒ Um projeto de síntese total da molécula natural (**2**) explorando-se tanto a rota quiral aqui desenvolvida como as possibilidades de resolução enzimática dos ésteres enantioméricos de (**42**) da rota racêmica 2 a ou alquilação da cetona (**45**) de uma maneira estereosseletiva.

⇒ Testes biológicos para avaliações das atividades da lactona natural (**2**) bem como da lactona modelo (**1**) com o grupo metila no lugar da farnesila.



## ***7. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS***

## 7. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### *GENERALIDADES*

Os espectros de absorção na região do infra vermelho foram registrados em um espectrômetro Bomem modelo M 102. As amostras foram preparadas na forma de um filme líquido sobre celas ou pastilhas de KBr, e as absorções estão expressas em número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$  100 MHz foram registrados em um espectrômetro Brucker ARX-400 (DQ-UFSCar – SP) para a rotas racêmica-1 e quiral, enquanto que para a rota racêmica-2 foi utilizado o espectrômetro Brucker Avace-400 (DQ-UFPR). Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz foram registrados em um espectrômetro Varian Gemini-300BB (UEM – PR).

Os sistemas de cromatografias em fase gasosa utilizadas foram:

CG-1 (para a rota racêmica-1): cromatógrafo Shimadzu CR-14B, equipado com detetor de ionização de chama e coluna capilar carbowax 20M 25 m x 0,2 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ , iniciando-se com temperatura de 100°C por 1 min e elevando-se para 200°C a uma razão de 5°C/min, mantendo-se nesta temperatura por 20 min.

CG-2 (para as rotas quiral e racêmica-2): cromatógrafo Varian 3800, equipado com detetor de ionização de chama, utilizando-se coluna apolar (CP-SIL 8 – Varian, 30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ ) ou coluna de fase quiral (Cyclosil-B - J&W, 30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ ), iniciando-se com temperatura de 100°C por 1 min e elevando-se para 230°C a uma razão de 5°C/min, mantendo-se nesta temperatura por 20 min. Rampas de aquecimento diferentes desta geral, quando utilizadas, são citadas à parte no procedimento específico.

Os espectros de massa foram realizados em um CG/EM Varian Saturn-2000 com impacto de elétrons (E.I.) ou ionização química com acetonitrila (I.Q.) operando a 70 eV e equipado com detetor de "ion trap". Utilizou-se coluna CP-SIL 8 CB LOW BLEED/MS (Varian) 30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ , iniciando-se com temperatura de

100°C por 1 min e elevando-se para 230°C a uma razão de 5°C/min, mantendo-se nesta temperatura por 20 min. (rampa padrão). Quando citada rampa 2 nos procedimentos, alterou-se a temperatura final da rampa padrão de 230°C para 300°C, mantendo-se as outras condições inalteradas. Quando citada rampa 3, utilizou-se temperatura de 70°C inicial, mantendo-se 2 min., aumentando-se para 200°C a 5°C/min. e mantendo-se 10 min.

Nas separações e purificações realizadas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel 60 com 70-230 mesh (Merck), e foi adotado o procedimento “flash”<sup>99</sup> sob média pressão.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas empregando-se placas de vidro 2,5 cm x 5 cm recobertas com sílica gel 60 G (Merck), reveladas com iodo molecular ou utilizando-se um atomizador contendo uma solução de 1 g de vanilina, 1 mL de ácido sulfúrico concentrado e 100 mL de etanol. Também foram utilizadas cromatoplasas de alumínio recobertas com sílica gel contendo indicador de fluorescência, com leituras realizadas em câmara de ultra-violeta equipada de lâmpada UV emitindo em 254 nm.

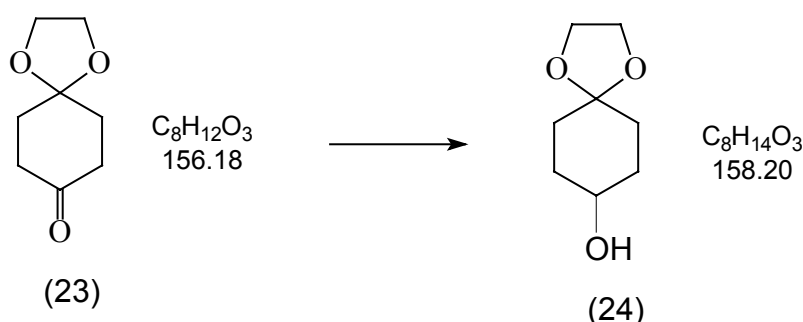
Para concentrar as soluções orgânicas, os solventes foram removidos em evaporadores rotatórios, operando à pressão reduzida (20-30 mm Hg).

Todos os solventes usados nas reações foram tratados de acordo com a literatura<sup>100</sup> Os solventes utilizados nas separações e purificações foram de grau técnico, tendo sido destilados antes do seu uso.

Os procedimentos experimentais relatados referem-se aos melhores resultados obtidos.

## 7.1. ROTA RACÊMICA 1

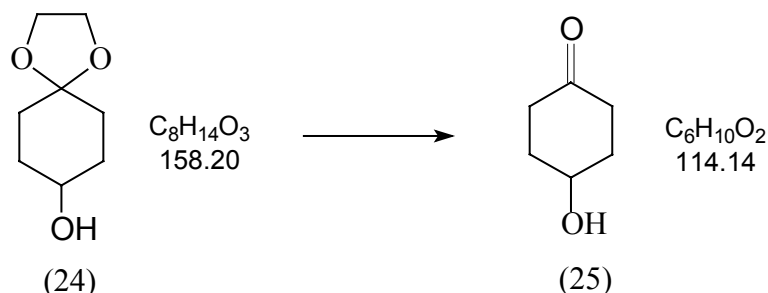
### 7.1.1. Obtenção do 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (**24**)



A um balão de 100 mL contendo THF (10 mL) e  $\text{LiAlH}_4$  (0,578g, 15,2 mmol) sob atmosfera inerte e a  $-78^\circ\text{C}$ , foi adicionado a 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (**23**) (3,261 g, 20,25 mmol) dissolvida em THF (10 mL). Após 2 horas de reação, o excesso de hidreto de lítio e alumínio foi destruído pela adição de 0,54 mL de água, 0,54 mL de hidróxido de sódio 10% e 1,6 mL de água, respectivamente, agitando-se por 1 hora. Após filtração do resíduo, lavando-se com acetato de etila, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado, obtendo-se 3,137 g do produto (**24**) (95%).

- Cromatograma (CG-1):  $t_r = 17,7$  min ( $t_r$  material de partida = 13,8 min)
- I.V. ( $v_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3411; 2937; 2880; 1441; 1362.
- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,54-1,70 (m, 4 H); 1,79-1,91 (m, 4 H); 3,78-3,81 (m, 1 H); 3,92-3,97 (m, 4 H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31,5; 32,0; 64,2; 68,1; 108,2.

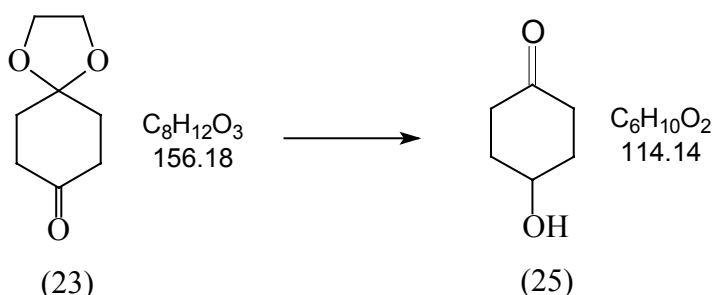
### 7.1.2. Obtenção da 4-hidróxi-cicloexanona (25)



Em um balão de 25 mL contendo o cetal (**24**) (100 mg, 0,63 mmol) foi adicionado p-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) (0,035 g, 0,14 mmol) e acetona (10 mL) e refluxou-se por 45 minutos. O solvente foi evaporado e um novo volume de acetona (10 mL) foi adicionado. As operações de refluxo e evaporação foram repetidas totalizando quatro vezes, sendo que o solvente final foi evaporado e o material purificado em coluna (acetato de etila : hexano 3+1). Foram obtidos 65 mg da 4-hidróxicicloexanona (**25**) (90%).

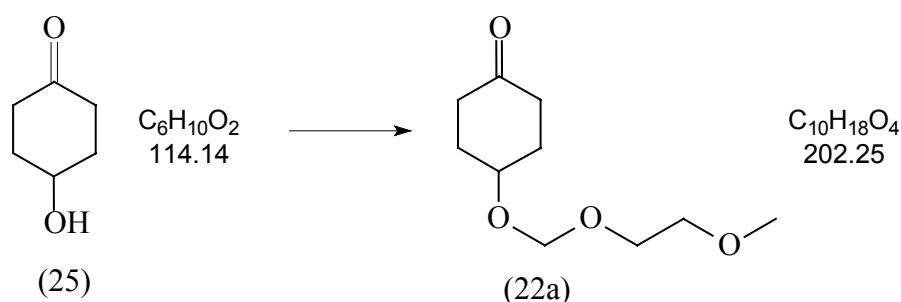
- Cromatograma (CG-1):  $t_r = 17,2$  min
- I.V. ( $v_{\max.}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3446; 2944; 2925; 1720; 1437; 942.
- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,92-2,17 (m, 4 H); 2,27-2,34 (m, 2 H); 2,53-2,64 (m, 2 H); 4,17-4,22 (m, 1 H); 6,18 (sl, 1H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 33,7; 37,1; 66,2; 211,6.

### 7.1.3. Redução e desproteção de (23) em passo único para obtenção da 4-hidróxi-cicloexanona (25)



A um balão de 25 mL contendo metanol (31 mL) e borohidreto de sódio (0,46g, 12,4 mmol) foi adicionado, à 0°C, a 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (**23**) (2 g, 12,8 mmol). Após 1 hora de reação adicionou-se ácido clorídrico 1 mol/l (26 mL). Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 5 horas e então o ácido clorídrico residual foi neutralizado com solução de hidróxido de sódio 30%. A mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório e extraída com diclorometano (3x30 mL), lavando-se a fase orgânica com solução de cloreto de sódio saturada. Após secagem com sulfato de sódio anidro seguido de filtração o solvente foi evaporado e o produto foi purificado em coluna (acetato de etila : hexano 3+1). Foram obtidos 1,315 g da 4-hidróxi-cicloexanona (**25**) (90%).

#### 7.1.4. Obtenção da 4-(2-metóxi-etóximetóxi)-cicloexanona (**22a**)

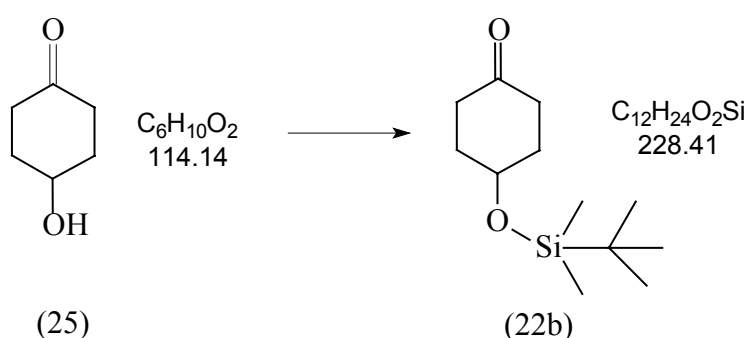


A um balão de 25 mL contendo a 4-hidróxi-cicloexanona (**25**) (464 mg, 4,06 mmol) dissolvida em diclorometano (10 mL) e mantido sob atmosfera inerte à temperatura ambiente, adicionou-se diisopropiletilamina (DIPEA) (2,1 mL, 12,1 mmol) e cloreto de metóxi etóxi metila (MEMCI) (1,4 mL, 12,4 mmol), ambos gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 14 h à temperatura ambiente e transferida para um funil de separação. Lavou-se a fase orgânica com 10 mL de cada solução aquosa na seqüência, cloreto de amônio saturado, bicarbonato de sódio 5% e cloreto de sódio saturado. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. O produto foi destilado à pressão reduzida e obteve-se 592 mg (72%) da 4-[(metóxi-etóxi)-metóxi]-cicloexanona (**22a**).

- Cromatograma (CG-1):  $t_r = 20,8$  min

- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,95-2,11 (m, 4 H); 2,27-2,34 (m, 2 H); 2,54-2,62 (m, 2 H); 3,55-3,60 (m, 3 H); 3,72-3,77 (m, 3 H); 4,03-4,07 (m, 1 H); 4,86 (s, 3 H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31,1; 37,2; 59,0; 70,6; 71,7; 93,8; 211,2.

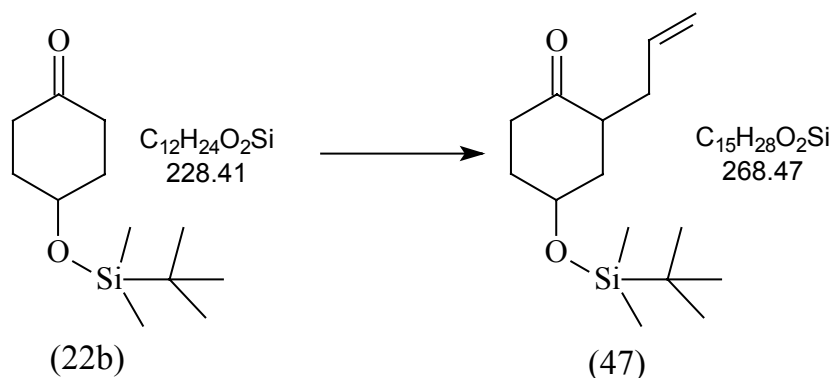
#### 7.1.5. Obtenção da 4-(*t*-butil-dimetil-silanilóxi)-cicloexanona (**22b**)



A um balão de 25 mL contendo dimetilformamida (5 mL) adicionou-se a 4-hidróxicicloexanona (**25**) (1,359 g, 11,9 mmol) e imidazol (4,05 g, 59,5 mmol). Adicionou-se então cloreto de *t*-butil dimetil silano (2,25 g, 14,28 mmol) dissolvido em dimetilformamida (5 mL). A solução resultante foi agitada por 6 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte. O conteúdo do balão reacional foi transferido para funil de separação com a utilização de éter-etílico (75 mL). Lavou-se a fase orgânica com água gelada (2x15 mL) e cloreto de sódio saturado (3x10 mL) e secou-se com sulfato de sódio anidro. Após filtração o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e mantido no mesmo à 50°C sob pressão reduzida de 20-30 mm Hg por 1h, para eliminar subprodutos voláteis (silanóis). Após purificação em coluna (hexano : éter 5+1) obteve-se 2,807 g (90 %) da 4-(*t*-butil dimetil sililóxi)-cicloexanona (**22b**).

- Cromatograma (CG-1):  $t_r$  = 10,7 min
- RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,08 (s, 6 H); 0,89 (s, 9 H); 1,8–2,0 (m, 4 H); 2,18–2,25 (m, 2 H); 2,60–2,70 (m, 2 H); 4,10–4,20 (m, 1 H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5,0; 17,9; 25,7; 34,1; 36,8; 65,9; 212,2.

#### 7.1.6. Obtenção da 2-alil-4-(*t*-butil-dimetil-silanilóxi)-ciclohexanona (47) através da alquilação direta de (22b).



A um balão de 25 mL contendo diisopropilamina (0,43 mL, 3,09 mmol) em THF (3 mL) à 0 °C, sob agitação magnética e atmosfera inerte adicionou-se lentamente uma solução de *n*-BuLi (1,54 mol/L) em hexano (2,0 mL, 3,09 mmol). Após 30 minutos de agitação, a temperatura foi reduzida para -78°C e adicionou-se lentamente o composto (22b) (0,642 g, 2,81 mmol) dissolvido em THF (3 mL). A mistura reacional foi mantida à -78°C durante 30 minutos, e em seguida adicionou-se brometo de alila (0,25 mL, 2,88 mmol) dissolvido em HMPA (1 mL), gota a gota. Agitou-se a mistura reacional por 1 hora e deixou-se a temperatura aumentar até a temperatura ambiente. Adicionou-se éter (75 mL) e lavou-se com solução de cloreto de amônio saturado (5 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e após filtração o solvente foi removido em evaporador rotatório. Este material não foi purificado.

- Cromatograma (CG-1):  $t_r$  = 13,5 min e 15,1 min (mistura diastereoisomérica em proporção de 2,6 : 1 respectivamente).

#### 7.1.7. Alquilação de (22b) via enamina

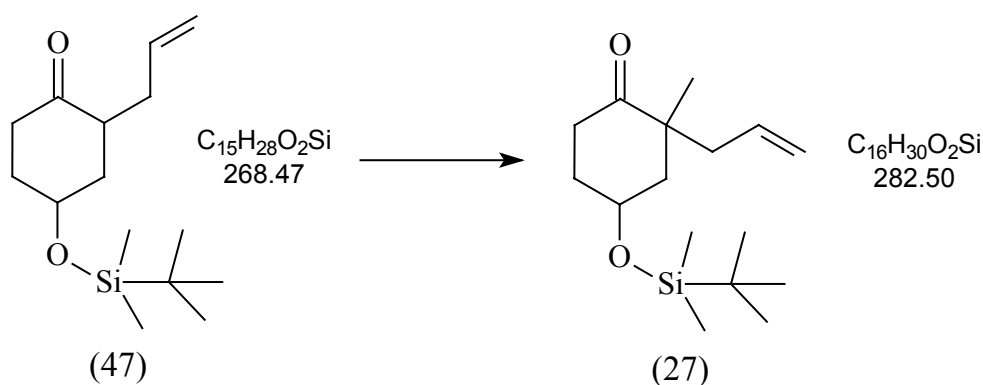
A um balão de 25 mL acoplado a um sistema de refluxo contendo o composto (22b) (610 mg, 2,67 mmol) em benzeno seco (15 mL), foi adicionado pirrolidina (0,88 mL, 10,68 mmol). A mistura reacional foi refluxada com remoção da água em



sistema Dean-Stark durante 6 horas. O excesso de amina bem como o solvente foram removidos em evaporador rotatório. O resíduo foi redissolvido em acetonitrila (15 mL) e adicionou-se brometo de alila (0,28 mL, 3,2 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi refluxada durante 15 horas sob atmosfera inerte. Após este período o solvente foi removido em evaporador rotatório e ao resíduo adicionou-se água (5 mL) e aqueceu-se a 85°C por 20 min. A solução resultante foi resfriada, extraída com éter etílico (3x25 mL) e a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, e após filtração o solvente foi removido em evaporador rotatório. Após purificação em coluna (hexano : éter 9+1) obteve-se 336 mg (47 %) da 2-alil-4-(*t*-butil dimetil sililóxi)-ciclohexanona (**47**).

- Cromatograma (CG-1): tr = 13,5 min e 15,1 min (mistura diastereoisomérica em proporção de 1,16 : 1 respectivamente).
- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,1 (s, 6 H); 0,9 (s, 9 H); 1,44 – 1,85 (m, 2 H); 1,93 – 2,25 (m, 2 H); 2,30 – 2,46 (m, 2 H); 2,50 – 2,56 (m, 1 H); 2,74 – 2,91 (m, 2 H); 4,06 – 4,17 (m, 1 H); 4,90 – 5,05 (m, 2 H); 5,7 – 5,8 (m, 1 H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : (-4,9, - 4,7); 18,0; (25,7, 25,8); (33,0, 33,7); (35,0, 35,4); (36,8, 38,3); (40,4, 40,8); (43,8, 46,7); (65,6, 69,1); (116,2, 116,6); (136,0, 136,3); 212,7.

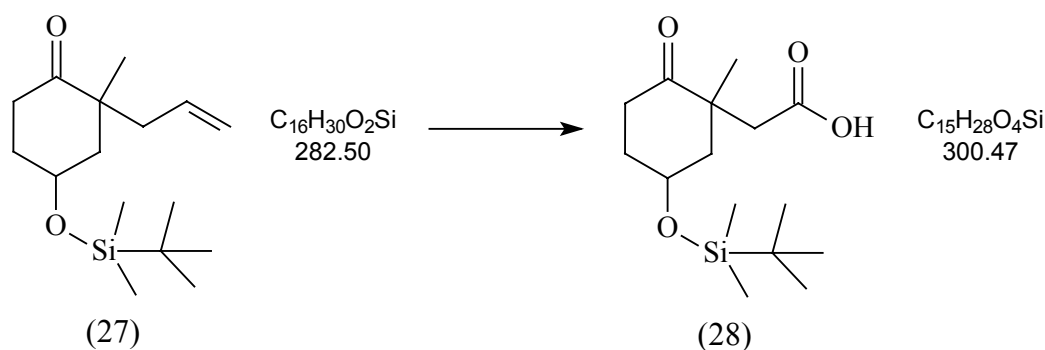
#### 7.1.8. Obtenção da 2-alil-4-(*t*-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-ciclohexanona (**27**): alquilação termodinâmica



A um balão de 25 mL contendo *t*-butanol (5 mL) e *t*-butóxido de potássio (0,157 g, 1,26 mmol) foi adicionado o composto (**47**) (324 mg, 1,208 mmol). A mistura reacional foi agitada à 25°C durante 24 horas sob atmosfera inerte. Em seguida adicionou-se iodeto de metila (0,084 mL, 1,32 mmol) e agitou-se a mistura por 2 horas. Adicionou-se éter etílico (100 mL) e a fase orgânica foi lavada com soluções de cloreto de amônio saturada (2 x 10 mL) e cloreto de sódio saturada (3 x 10 mL), sendo que a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. A conversão (por CG) foi de 86,3 % e o material bruto foi utilizado para a próxima etapa. Uma pequena quantidade deste material foi purificado em coluna (hexano : éter 12+1) para caracterização por RMN, obtendo-se 20 mg de (**27**) com pureza cromatográfica de 96,6%.

- Cromatograma (CG-1): tr = 14,41 min e 14,71 min (mistura diastereoisomérica em proporção de 1 : 1,6 respectivamente. A relação diastereoisomérica pré-purificação foi de 1 : 1,35).
- RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,08-0,10 (m, 6 H); 0,89-0,91 (m, 9 H); 1,08-1,13 (m, 3 H); 1,71 – 2,11 (m, 4 H); 2,26 (dd, J = 6,9 Hz, J=1,25 Hz, 2 H); 2,3 – 2,7 (m, 2 H); 4,1 – 4,25 (m, 1 H); 5,0 – 5,15 (m, 2 H); 5,6 – 5,8 (m, 1H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : (-5,0, -4,9); (17,9, 18,0); (23,6, 24,0); 25,7, 25,8); 34,9; (35,0, 35,2); (42,8, 43,3); (45,6, 45,7); (47,7, 47,8); (66,1, 66,6); (118,1, 118,3); (133,5, 134,3); (214,7, 214,9).

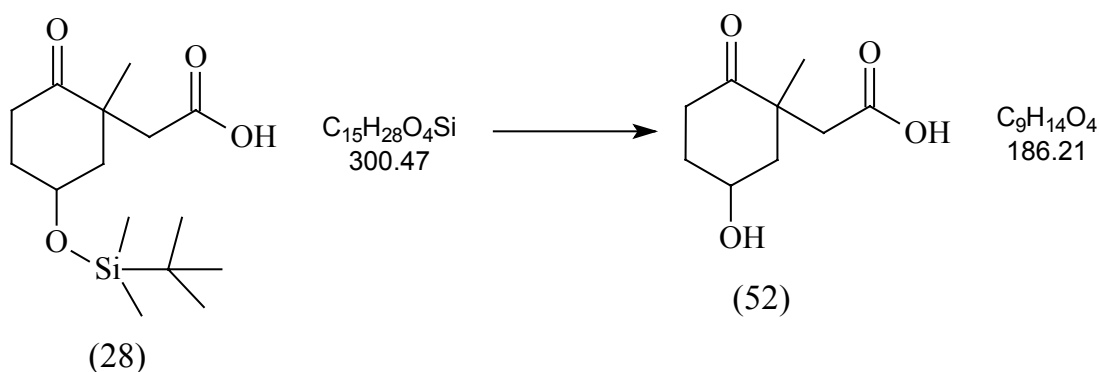
### 7.1.9. Obtenção do ácido 2-[5-(*t*-butil-dimetil-silanilóxi)-1-metil-2-oxo-ciclohexil]-acético (28).



Utilizando-se do ozonizador construído saturou-se diclorometano (35 mL) com ozônio, sob temperatura de  $-78^{\circ}C$ , verificado pelo aparecimento de uma coloração azul. Adicionou-se lentamente e sob agitação o composto (27) (249 mg, 0,88 mmol) dissolvido em diclorometano (1 mL). Após 15 minutos de agitação o material foi submetido a um fluxo de nitrogênio durante 15 minutos (para eliminar o excesso de ozônio) à temperatura de  $0^{\circ}C$ . O solvente foi eliminado em evaporador rotatório sem aquecimento. Adicionou-se peróxido de hidrogênio 30 % (0,5 mL) e água (0,5 mL). Conectou-se o balão a um condensador de refluxo e a mistura reacional foi aquecida durante 45 minutos. A solução resultante foi resfriada e sulfato de sódio anidro foi adicionado, sendo então extraído com éter etílico. A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório à temperatura ambiente e o material bruto foi utilizado para a próxima etapa reacional.

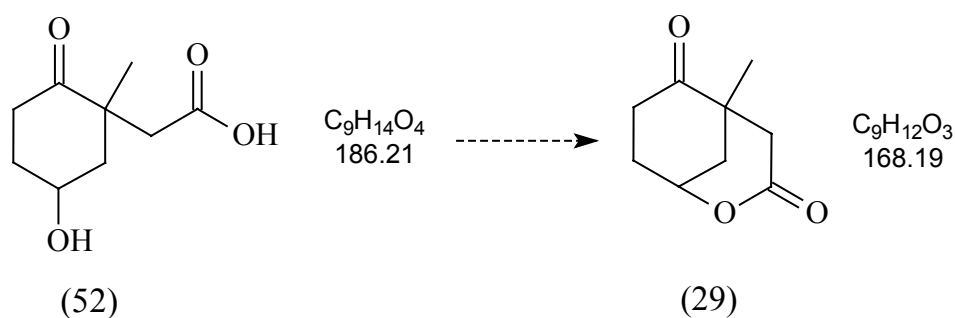
- Cromatograma (CG-1):  $t_r = 23,2$  min e  $23,5$  min (mistura diastereoisomérica em proporção de 1,17 : 1 respectivamente).

**7.1.10. Obtenção do ácido 2-(5-hidróxi-1-metil-2-oxo-ciclohexil) acético (52).  
Desproteção da função álcool de (28) com fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF)**



A um balão de 25 mL contendo benzeno (6,4 mL) e o composto (28) (0,195 g, 0,65 mmol) foi adicionado solução de fluoreto de tetrabutilamônio (1mol/l) (3,25 mL, 3,25 mmol) à temperatura ambiente. Após 20 horas de agitação adicionou-se ácido clorídrico 2 mol/L (1 mL) e a reação foi extraída com éter (5 x 10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. O consumo do material de partida foi completo por CCD e o material bruto foi utilizado para a próxima etapa reacional.

**7.1.11. Tentativa de obtenção da 5-metil-2-oxabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (29). Tentativa de lactonização de (52)**

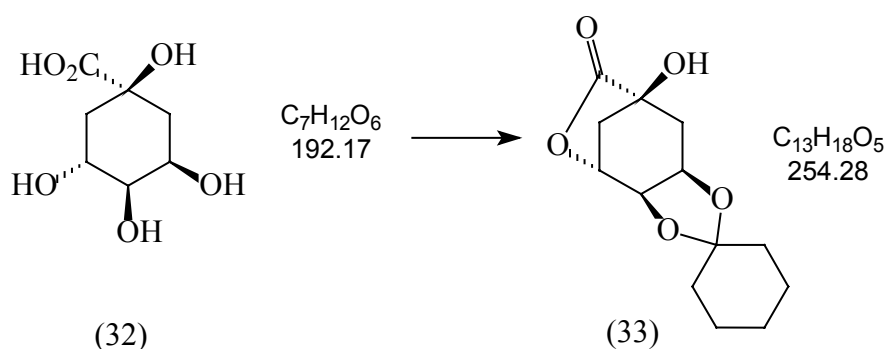


Ao balão contendo o produto da reação anterior (**52**) dissolvido em benzeno seco (4 mL), equipado com sistema Dean Stark, adicionou-se ácido p-toluenossulfônico (12 mg) e refluxou-se durante 2 horas. Após este período o material foi transferido para um funil de separação onde foi adicionado água (10 mL) e éter (15 mL). A fase orgânica foi então separada e lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (3 x 15 mL), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. A lactona (**29**) foi identificada por espectro de massas (CG/EM) na mistura reacional fornecendo  $m/z$  ( $M^+ + 1$ ) = 169 tanto por ionização com impacto de elétrons como por ionização química.

- Cromatograma (CG/EM):  $t_r$  = 13,67 min.
- E.M. (I.E.)  $m/z$  (abund. relativa %): 169 ( $M^+ + 1$ , 38); 151 (26); 122 (16); 121 (11); 94 (37); 85 (100); 57 (27); 39 (31).
- E.M. (I.Q.)  $m/z$  (abund. relativa %): 169 ( $M^+ + 1$ , 100); 151 (63).

## 7.2. ROTA QUIRAL

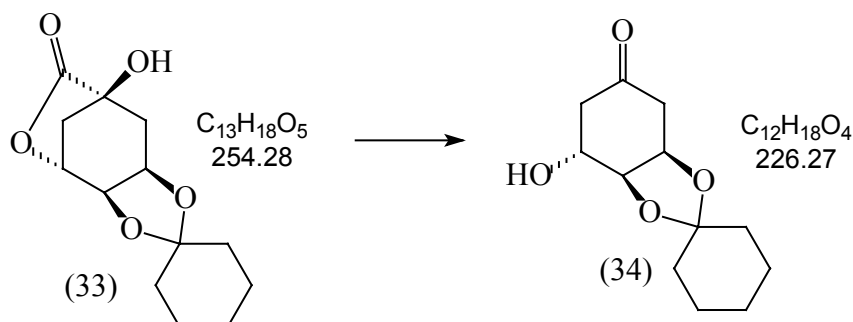
### 7.2.1. Otenção da (1S,3R,4R,5R)-3,4-O-ciclohexilideno-1,3,4-trihidroxi-6-oxa-biciclo[3.2.1]-7-octanona (**33**)



Uma suspensão de ácido quínico (**32**) (10 g, 57 mmol), cicloexanona (22 mL, 260 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (100 mg) em benzeno (75 mL) foi refluxada condensador equipado com aparato de Dean-Stark até dissolução completa dos sólidos (aproximadamente 5 h). A reação foi resfriada à temperatura ambiente e misturada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio resfriada (25 mL). Após separação da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x25 mL), e as fases orgânicas combinadas, lavada sucessivamente com água (2x10 mL) e cloreto de sódio saturado (1x10 mL), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentradas em rotaevaporador. O resíduo sólido foi recristalizado em hexano com resfriamento, fornecendo 12,76 g do composto (**33**) (96%) como um sólido branco.

- Cromatograma (CG-2):  $t_r$  = 23,87 min.
- P.F. = 141 -142°C (lit. = 142 - 143°C)
- E.M. m/z (abund. relativa %): 254 ( $M^+$ , 20); 225 (41); 211 (100); 139 (15); 111 (17); 95 (14); 55 (18).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 255 ( $M^+ + 1$ , 100).

### 7.2.2. Obtenção da (3R,4S,5R)-3,4-O-ciclohexilideno-3,4,5-trihidroxi-cicloexanona (**34**).

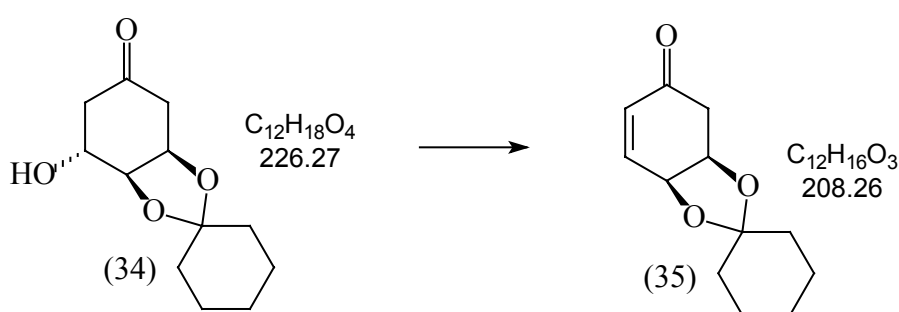


A uma solução da lactona-cetal (**33**) (5 g, 20mmol) em etanol anidro (30 mL) e resfriada com banho de gelo, foi adicionado borohidreto de sódio (0,84 g, 22,2 mmol) e a suspensão resultante foi mantida sob agitação em temperatura ambiente. Após 12 h de reação, a mistura foi evaporada até metade do seu volume e cloreto de amônio (3,3 g) em água (30 mL) foi adicionado, mantendo-se a agitação por 1 h. A solução foi resfriada em banho de gelo e metaperiodato de sódio sólido foi adicionado (4,3 g, 2,1 mmol) sob agitação. Após 20 minutos, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com clorofórmio (5x30 mL). Os extratos clorofórmicos foram combinados e lavado com solução de cloreto de sódio saturada (2x15 mL), secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O resíduo sólido foi utilizado diretamente para a próxima etapa da rota sintética, sendo que uma fração deste foi purificada por recristalização para fins de caracterização, obtendo-se (**34**) como um sólido branco com rendimento de 90%.

- Cromatograma (CG-2) :  $t_r = 22,14$  min.
- P.F. = 109 - 111°C (lit. = 112 - 113°C).
- E.M.  $m/z$  (abund. relativa %): 226 ( $M^+$ , 61); 197 (59); 183 (100); 111 (38); 59 (34); 55 (81).
- E.M. (I.Q.)  $m/z$  (abund. relativa %): 227 ( $M^+ + 1$ , 100).
- RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,39-1,66 (m, 10H); 2,03 (sl, 1H); 2,45 (ddd,  $^2J = 17,7$  Hz,  $^3J = 3,90$  Hz,  $^3J = 1,80$  Hz, 1H); 2,66-2,84 (m, 3H); 4,25 (q,  $^3J = 2,90$  Hz, 1H); 4,31 (dt,  $^3J = 7,20$  Hz,  $^3J = 2,18$  Hz, 1H); 4,68-4,72 (m, 1H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23,4; 23,8; 25,0; 33,2; 36,2; 40,2; 41,6; 68,3; 71,7; 74,6; 109,6; 208,3.

### 7.2.3. Obtenção da (4S,5R)-4,5-O-ciclohexilideno-4,5-dihidróxi-2-cicloexenona (35)



#### 7.2.3.1. Eliminação da hidroxila via mesilato

Uma solução de (34) (3 g, 13,3 mmol) e trietilamina (5 mL, 40 mmol) em diclorometano (40 mL) foi resfriada em banho de gelo. A esta solução foi adicionado cloreto de metanossulfonila (1,2 mL, 15,4 mmol) em diclorometano (3 mL) de maneira gradual. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e então lavada com água (2x30 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada (3x30 mL), solução de cloreto de sódio saturada (2x20 mL), secada com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O óleo resultante foi filtrado em pequena coluna contendo sílica-gel e eluído com éter, fornecendo 2,42 g (80%) da enona (35) na forma de um sólido branco.

- Cromatograma (CG-2):  $t_r$  = 17,75 min.
- P.F. = 56 - 59°C.
- E.M.  $m/z$  (abund. relativa %): 208 ( $\text{M}^+$ , 63); 179 (60); 165 (100); 137 (4); 94 (6); 55 (30).

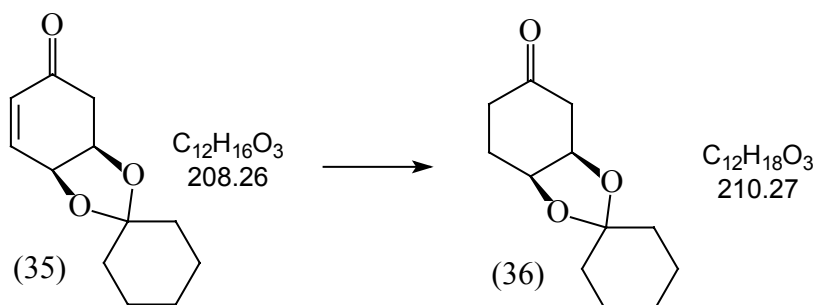


- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 209 ( $M^+ + 1$ , 100).
- RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39-1,63 (m, 10H); 2,68 (dd,  $^2J = 17,6$  Hz,  $^3J = 3,75$  Hz, 1H); 2,95 (ddd,  $^2J = 17,6$  Hz,  $^3J = 2,48$  Hz,  $^4J = 0,90$  Hz, 1H); 4,65-4,74 (m, 2H); 6,01 (dt,  $^3J = 10,3$  Hz,  $^4J = 0,90$  Hz, 1H); 6,65 (ddd,  $^3J = 10,3$  Hz,  $^3J = 2,70$  Hz,  $^4J = 1,95$  Hz, 1H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23,6; 23,7; 24,8; 35,9; 37,3; 38,7; 70,6; 73,0; 110,6; 128,8; 146,2; 195,6.

### 7.2.3.2. Eliminação da hidroxila via acetato:

A uma solução de (**34**) (11,8 g, 52,1 mmol) em diclorometano (40 mL) à 0°C foi adicionado uma quantidade catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (200 mg), trietilamina (14,5 mL, 104,6 mmol), e anidrido acético (6 mL, 62,8 mmol). Após 15 minutos à 0°C, manteve-se em agitação 30 minutos à temperatura ambiente, e refluxou-se a solução por 1 h. Adicionou-se diclorometano (100 mL) e a mistura reacional foi lavada com água (2x30 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada (2x50 mL) e as fases aquosas re-extraídas com éter. Os extratos orgânicos foram combinados, lavado com solução de cloreto de sódio saturada (2x40 mL), secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e o solvente evaporado em rotaevaporador. Manteve-se em rotaevaporador à temperatura de 50°C por 20 minutos para eliminar o excesso de trietilamina. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano e filtrou-se em pequena coluna contendo sílica-gel, lavando-se com diclorometano até eluição total do produto, obtendo-se 9,77 g (90%) da enona (**35**).

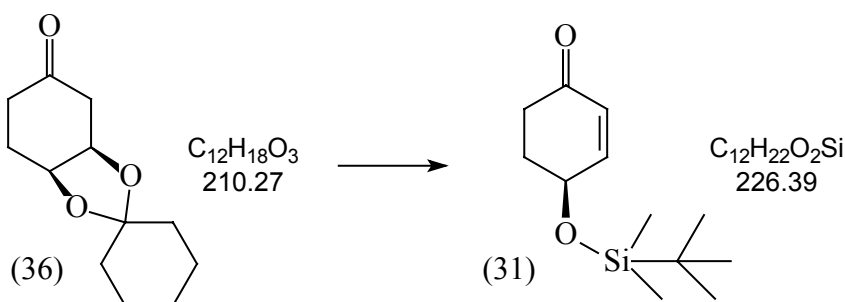
#### 7.2.4. Obtenção da (3R,4S)-3,4-O-ciclohexilideno-3,4-dihidróxi-cicloexanona (36)



A um frasco de hidrogenação foram adicionados a enona (**35**) (5 g, 24 mmol), acetato de etila (75 mL), e o catalisador de paládio 10% em carvão ativo (Pd/C) (100 mg). A mistura foi agitada com hidrogênio (50 psi) em hidrogenador de Parr. A reação se completou após 2 h em média, e a mistura foi filtrada através de uma coluna contendo celite, lavando-se com acetato de etila. O óleo bruto foi purificado por cromatografia “flash” (hexano:acetato de etila 3:1), obtendo-se 4,64g (92%) da cetona (**36**) na forma de um sólido branco.

- Cromatograma:  $t_r$  = 18,05 min.
- P.F. = 45 - 47°C.
- E.M.  $m/z$  (abund. relativa %): 210 ( $M^+$ , 65); 181 (67); 167 (100); 113 (10); 55 (40).
- E.M. (I.Q.)  $m/z$  (abund. relativa %): 211 ( $M^+ + 1$ , 100).
- I.V. ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2937; 2861; 1721; 1449; 1353; 1234; 1176; 1140; 1106; 1013; 975; 921.
- RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39-1,66 (m, 10H); 1,80-1,92 (m, 1H); 2,07-2,15 (m, 1H); 2,19-2,28 (m, 1H); 2,41-2,52 (m, 2H); 2,70 (dd,  $^2J$  = 17,1 Hz,  $^3J$  = 2,70 Hz, 1H); 4,53-4,57 (m, 1H); 4,63-4,67 (m, 1H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22,9; 23,8; 25,1; 25,6; 33,1; 34,0; 35,6; 41,9; 71,0; 72,3; 108,3; 210,1.

### 7.2.5. Obtenção da (S)-4-(*t*-butildimetilsililóxi)-2-cicloexenona (31)

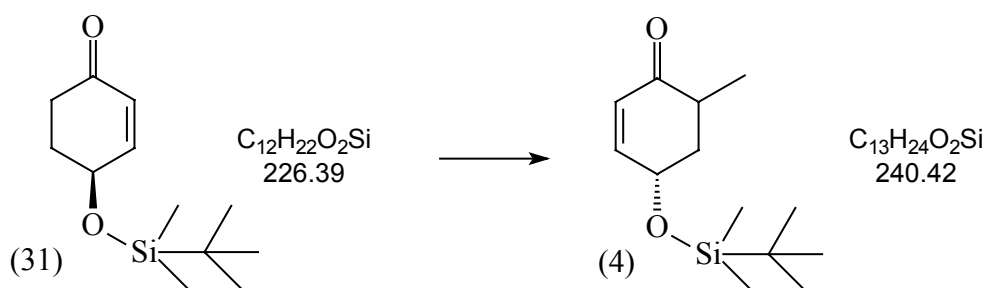


Em balão de 250 mL contendo uma solução da cetona (**36**) (10 g, 46 mmol) em benzeno (150 mL), foram adicionados cloreto de *t*-butildimetilsilano (TBDMSCl) (8 g, 53 mmol) e diazobiscicoundeceno (DBU) (8 mL, 53,6 mmol). A mistura foi agitada 10 minutos à temperatura ambiente e refluxada por 3 horas. Mais DBU (2 mL, 13,4 mmol) foram adicionados e a mistura refluxada por 3 horas adicionais. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com éter (50 mL). A mistura foi lavada com água (1 x 75 mL), ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup> (2 x 75 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 75 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1 x 75 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O óleo resultante foi filtrado em pequena coluna contendo 3 cm de sílica-gel e eluído com hexano : éter (1:2, respectivamente) e o solvente evaporado. Frações de aproximadamente 3 g de material bruto foram purificados por cromatografia “flash” (hexano : éter, 5:1) obtendo-se 8,93 g (83%) da enona (**31**) como um líquido oleoso claro.

- Cromatograma (CG-2):  $t_r$  = 13,10 min.
- E.M. (I.E.)  $m/z$  (abund. relativa %): 227 ( $M^+ + 1$ , 88); 226 ( $M^+$ , 12); 211 (15); 198 (7); 169 (100); 151 (8); 95 (12).
- E.M. (I.Q.)  $m/z$  (abund. relativa %): 227 ( $M^+ + 1$ , 100).
- I.V. ( $v_{max.}$ , filme, cm<sup>-1</sup>): 2955; 2930; 2857; 1690; 1472; 1382; 1252; 1102; 559; 837; 777.
- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,08 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,82-2,00 (m, 2H); 2,18-2,25 (m, 1H); 2,60-2,71 (m, 1H); 4,09-4,13 (m, 1H); 5,85-5,92 (m, 1H); 6,70-6,78 (m, 1H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5,0; 17,9; 25,7; 34,1; 36,8; 65,9; 128,4; 151,8; 212,2.

#### 7.2.6. Obtenção da (S)-4-(*t*-butildimetilsililóxi)-6-metil-2-cicloexenona (4)

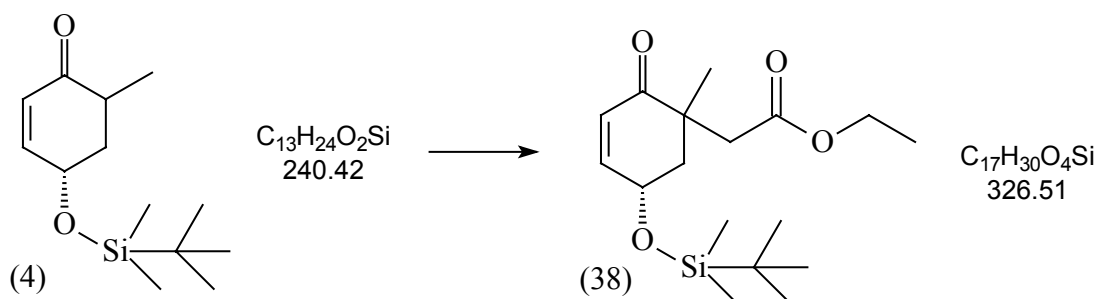


A uma solução de diisopropilamina (1,2 mL, 7,95 mmol) em THF (4 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , foi adicionado *n*-butillítio a  $2,6 \text{ mol.l}^{-1}$  em hexano (2,8 mL, 7,4 mmol). Após 20 minutos, a temperatura foi diminuída para  $-78^\circ\text{C}$  e a enona (31) (1,2 g, 5,3 mmol) dissolvida em THF (5 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi deixada em agitação à  $-78^\circ\text{C}$  por 30 minutos e iodometano (0,64 mL, 10,6 mmol) foi lentamente adicionado. Após 30 minutos, HMPA (3 mL) foi adicionado e a mistura foi deixada em agitação por 2 h à  $-78^\circ\text{C}$ . A solução foi diluída com éter e a reação foi interrompida com solução de cloreto de amônio saturada. A mistura foi extraída com éter (3 x 25 mL) e a fase etérea lavada com soluções de cloreto de amônio e cloreto de sódio saturadas. As fases orgânicas foram combinadas, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado à pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia “flash” (hexano : acetato de etila 15+1) obtendo-se 0,892 g (70%) do produto monoalquilado (4) como um líquido oleoso claro.

- Cromatograma (CG-2): diastereoisômero 1 -  $t_r = 13,38 \text{ min.}$ , 57% relativo.  
diastereoisômero 2 -  $t_r = 14,03 \text{ min.}$ , 43% relativo.
- E.M.  $m/z$  (abund. relativa %) diastereoisômero 1: 241 ( $\text{M}^+ + 1$ , 9); 183 (100); 165 (11); 139 (11); 113 (14); 75 (20).
- E.M.  $m/z$  (abund. relativa %) diastereoisômero 2: 241 ( $\text{M}^+ + 1$ , 8); 197 (27); 183 (100); 165 (9); 153 (9); 139 (15); 113 (9); 75 (35).

- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %) diastereoisômero 1: 241 ( $M^+ + 1$ , 55); 183 (100).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %) diastereoisômero 2: 241 ( $M^+ + 1$ , 52); 183 (100).
- I.V. ( $v_{\max}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956; 2931; 2858; 1687; 1463; 1382; 1361; 1254; 1214; 1110; 1077; 1013; 959; 864; 838; 777.
- RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,12-0,14 (m, 6H); 0,91-0,92 (m, 9H); 1,14-1,17 (m, 3H); 1,72-1,84 (m, 1H); 1,91-2,12 (m, 1H); 2,18-2,43 (m, 1H); 4,46-4,64 (m, 1H); 5,88-5,94 (m, 1H); 6,72-6,81 (m, 1H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -4,92/-4,89; -4,80/-4,71; 14,9/14,1; 18,0; 25,6; 37,6/39,4; 40,1/41,9; 63,9/68,1; 128,4/128,5; 149,3/154,2; 201,3/202,5.

#### 7.2.7. Obtenção do [(S)-5-(*t*-butildimetilsililóxi)-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil]-acetato de etila (38) (majoritário) e seu diastereoisômero (minoritário)



##### 7.2.7.1. Alquilação direta

A uma solução de diisopropilamina (0,45 mL, 2,95 mmol) em THF (3 mL) à  $0^\circ\text{C}$ , foi adicionado *n*-butillítio a  $2,38 \text{ mol.l}^{-1}$  em hexano (1,2 mL, 2,85 mmol). Após 20 minutos, a temperatura foi diminuída para  $-78^\circ\text{C}$  e a enona monoalquilada (4) (0,46 g, 1,9 mmol) dissolvida em THF (3 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi deixada em agitação à  $-78^\circ\text{C}$  por 2 horas e bromoacetato de etila (0,43 mL, 3,82

mmol) foi lentamente adicionado. Após 30 minutos, HMPA (3 mL) foi adicionado e a mistura foi deixada em agitação por 3 h à  $-78^{\circ}\text{C}$ . A solução foi diluída com éter e a reação foi interrompida com solução de cloreto de amônio saturada. A mistura foi extraída com éter (3 x 25 mL) e a fase etérea lavada com soluções de cloreto de amônio e cloreto de sódio saturadas. As fases orgânicas foram combinadas, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia “flash” (hexano : acetato de etila 10+1) obtendo-se 422 mg (61%) do produto dialquilado (**38**) como um líquido oleoso claro.

- Cromatograma (CG-2): diastereoisômero 1 - tr = 22,97 min., 94% relativo.  
diastereoisômero 2 - tr = 23,19 min., 6% relativo.
- E.M. m/z (abund. relativa %) diastereoisômero 1: 327 ( $M^+ + 1$ , 13); 281 (18); 269 (100); 235 (21); 223 (89); 195 (48); 149 (88); 121 (45); 75 (35).
- E.M. m/z (abund. relativa %) diastereoisômero 2: 327 ( $M^+ + 1$ , 3); 281 (6); 269 (100); 223 (14); 195 (21); 149 (45); 121 (63); 75 (19).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %) diastereoisômero 1: 327 ( $M^+ + 1$ , 100).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %) diastereoisômero 2: 327 ( $M^+ + 1$ , 100).
- I.V. ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956; 2931; 2858; 1735; 1685; 1379; 1254; 1104; 1067; 837; 778.
- RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,13 (s, 3H); 0,14 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,26 (t,  $^3J = 7,05$  Hz, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,84 (dd,  $^2J = 13,6$  Hz,  $^3J = 7,60$  Hz, 1H); 2,30 (d,  $^2J = 14,8$  Hz, 1H); 2,40 (ddd,  $^2J = 13,6$  Hz,  $^3J = 4,95$  Hz,  $^4J = 1,20$  Hz, 1H); 2,60 (d,  $^2J = 14,8$  Hz, 1H); 4,08-4,20 (m, 2H); 4,60-4,66 (m, 1H); 5,92 (dd,  $^3J = 10,2$  Hz,  $^4J = 1,65$  Hz, 1H); 6,78 (ddd,  $^3J = 10,2$  Hz,  $^4J = 2,85$  Hz,  $^4J = 1,20$  Hz, 1H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5,0; -4,8; 14,1; 17,9; 23,9; 25,6; 41,4; 42,4; 43,8; 60,6; 64,8; 127,2; 151,2; 170,9; 201,9.

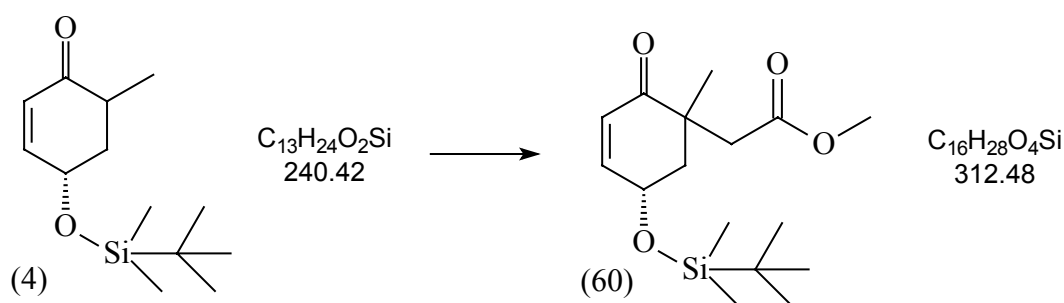
#### 7.2.7.2. Alquilação com emprego de dietilzinco

A uma solução de diisopropilamina (0,047 mL, 0,309 mmol) em THF (3 mL) à  $0^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se *n*-butillítio a  $2,38 \text{ mol.l}^{-1}$  em hexano (0,13 mL, 0,30 mmol). Após 20

minutos, a temperatura foi diminuída para  $-78^{\circ}\text{C}$  e a enona monoalquilada (**4**) (72 mg, 0,3 mmol) dissolvida em THF (3 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi deixada em agitação à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 2 h e adicionou-se uma solução de dietilzinco  $1\text{ mol l}^{-1}$  em hexano (0,4 mL, 0,4 mmol). Após 15 minutos, adicionou-se lentamente bromoacetato de etila (0,13 mL, 1,2 mmol). Após 2 horas de reação, HMPA (1 mL) foi adicionado e a mistura deixada em agitação por 3 h à  $-78^{\circ}\text{C}$ . A solução foi diluída com éter e a reação foi interrompida com solução aquosa de cloreto de amônio saturada. A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com éter (3 x 25 mL). A fase etérea foi lavada com solução aquosa de cloreto de amônio e de cloreto de sódio saturadas. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente eliminado à pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia “flash” (hexano : acetato de etila 10+1) obtendo-se 33 mg (62%) do produto dialquilado (**38**) como um líquido oleoso claro.

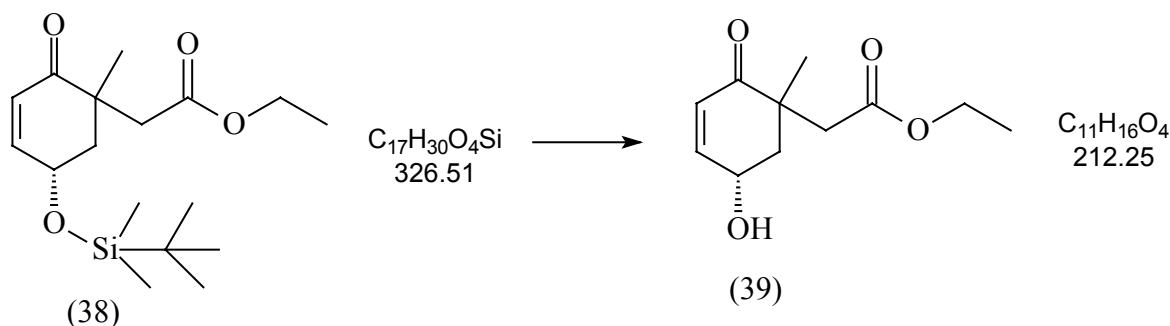
- Cromatograma (CG-2): diastereoisômero 1 - tr = 22,97 min., 94,5% relativo.  
diastereoisômero 2 - tr = 23,19 min., 5,5% relativo.
- Demais dados espectroscópicos já descritos no item anterior.

#### 7.2.7. Obtenção do [(S)-5-(*t*-butildimetilsililóxi)-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil]-acetato de metila (**60**)



Adotou-se o mesmo procedimento para alquilação com bromoacetato de etila (7.2.7.), obtendo-se o produto em 67%

### 7.2.8. Obtenção do ((S)-5-hidróxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil)-acetato de etila (39)

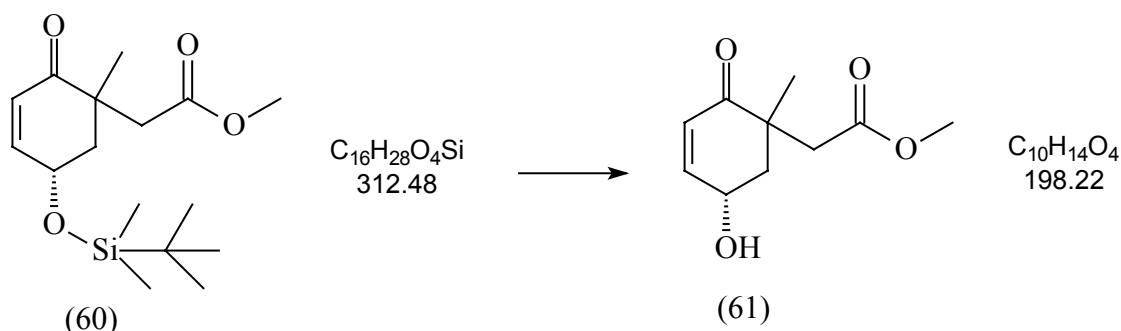


Uma solução do produto sililado (**38**) (200 mg, 0,61 mmol) em ácido clorídrico 2% v/v em etanol (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após conversão completa acompanhada por CG, bicarbonato de sódio sólido foi adicionado ao frasco sob agitação para neutralização do ácido e o solvente evaporado em rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e filtrado em pequena coluna contendo sílica-gel, eluindo-se com acetato de etila. Após evaporação do solvente, obteve-se 117 mg (90%) do composto (**39**) na forma de um líquido oleoso claro.

- Cromatograma (CG-2): - tr = 16,93 min.
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 213 ( $M^+ + 1$ , 88); 226 ( $M^+$ , 12); 211 (15); 198 (7); 169 (100); 151 (8); 95 (12).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 213 ( $M^+ + 1$ , 100).
- I.V. ( $v_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3429; 2980; 2936; 2875; 1731; 1681; 1459; 1378; 1218; 1189; 1031; 825.

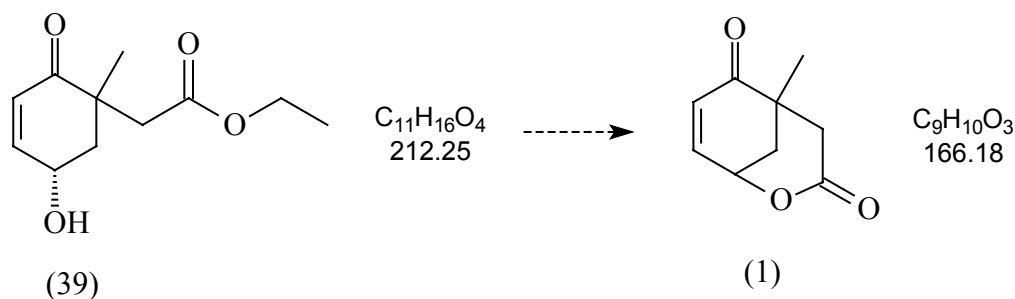


### 7.2.9. Obtenção do ((S)-5-hidróxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil)-acetato de metila (61)



O mesmo procedimento descrito no ítem anterior foi adotado para a hidrólise do [(S)-5-(*t*-butildimetilsililóxi)-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil]-acetato de metila (**60**) e obtenção da ((S)-5-hidróxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil)-acetato de metila (**61**).

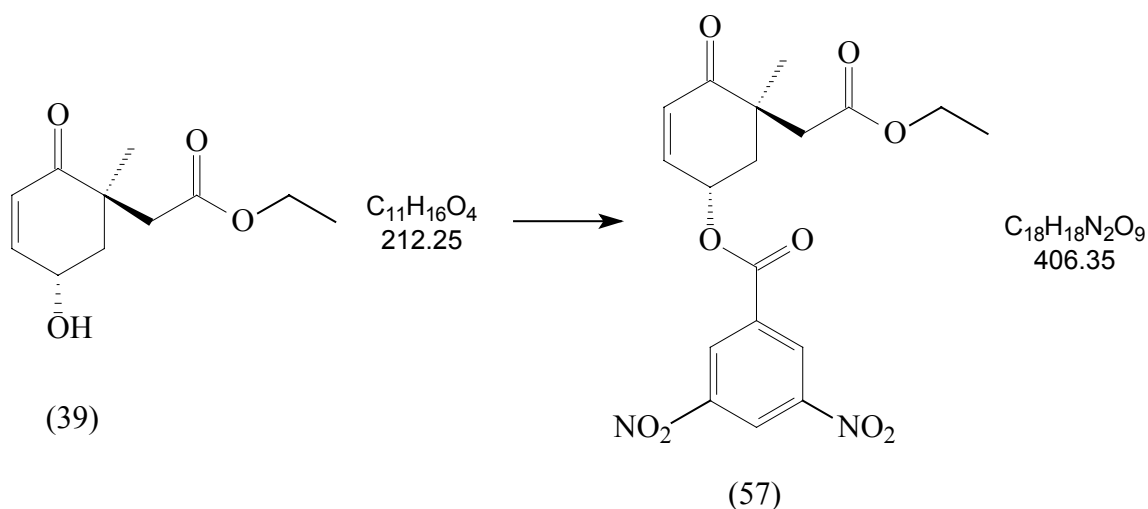
- Cromatogramas: (CG-2): - tr = 15,44 min.  
(CG-2 coluna quiral): - tr = 22,93 min.  
(CG/EM): - tr = 13,77 min.
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 199 ( $M^+ + 1$ , 100); 167 (40); 121 (48); 84 (38); 73 (92).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 199 ( $M^+ + 1$ , 100).
- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26 (s, 3H); 1,85 (dd,  $^2J = 13,6$  Hz,  $^3J = 8,42$  Hz, 1H); 2,34 (d,  $^2J = 14,4$  Hz, 1 H); 2,52 (ddd,  $^2J = 13,6$  Hz,  $^3J = 5,21$  Hz,  $^4J = 1,56$  Hz, 1H); 2,57 (d,  $^2J = 14,4$  Hz, 1 H); 3,68 (s, 3 H); 4,28-4,31 (m, 1 H); 4,65-4,75 (m, 1 H); 5,97 (dd,  $^3J = 10,2$  Hz,  $^3J = 1,90$  Hz, 1H); 6,89 (ddd,  $^3J = 10,2$  Hz,  $^3J = 2,66$  Hz,  $^4J = 1,56$  Hz, 1H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23,8; 41,1; 42,6; 43,9; 51,8; 64,5; 127,8; 150,0; 171,1; 201,2.

**7.2.10. Tentativa de lactonização de Mitsunobu via hidróxi-éster (39)**

A uma solução do ((S)-5-hidróxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil)-acetato de etila (**39**) (29 mg, 0,137 mmol) em benzeno (5 mL) e trifenilfosfina (0,043 g, 0,163 mmol) resfriada à 0°C, adicionou-se azodicarboxilato de dietila (DEAD) (29 µl, 0,163 mmol) em benzeno (2 mL). A reação foi mantida 1 dia nesta temperatura e 2 dias à temperatura ambiente. Pequenas frações foram sendo retiradas para acompanhamento por CG/EM. Após 2 dias à temperatura ambiente, foi observado apenas uma pequena formação do sub-produto de eliminação (**56**) e a reação foi interrompida.

- Cromatograma (CG/EM): sub-produto de eliminação - tr = 11,11 min.
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 195 ( $M^+ + 1$ , 40); 149 (96); 148 (100).

### 7.2.11. Obtenção do (1S,5R)-3,5-dinitrobenzoato de 5-(2-etóxi-2-oxaetil)-5-metil-4-oxaciclohexen-2-ila (57)



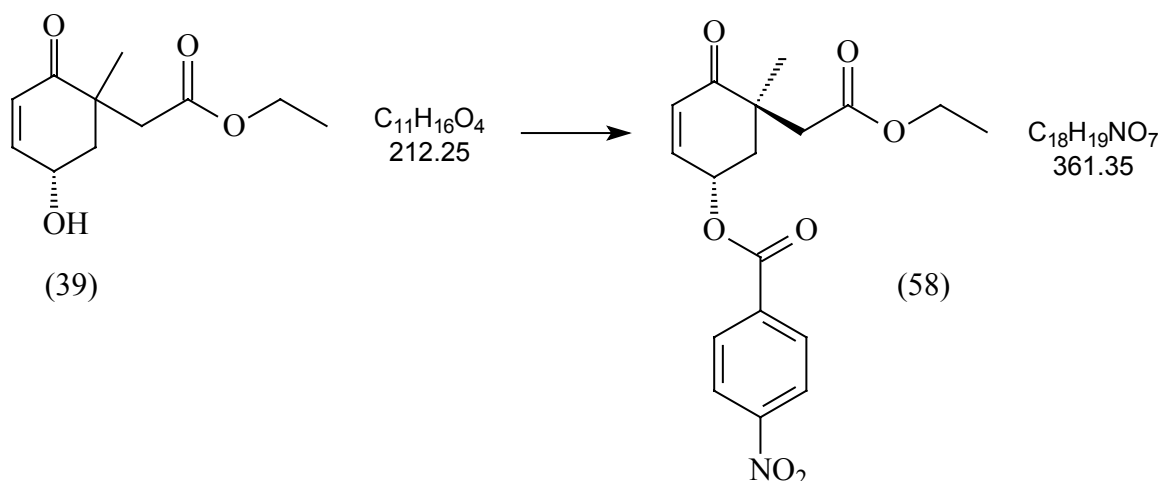
A uma solução do álcool (39) (152 mg, 0,716 mmol) dicicloexilcarbodiimida (DCC) (293 mg, 1,40 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (10 mg) em diclorometano (10 mL), adicionou-se ácido 3,5-dinitrobenzóico (183 mg, 0,86 mmol) à temperatura ambiente. Após 25 horas, a reação foi dissolvida com 10 mL de éter e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x10 mL), água (1x10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1x10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador. O óleo resultante foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se hexano:acetato de etila 3:1, obtendo-se 154 mg (53%) do éster (57) na forma de um líquido resinoso claro.

- Cromatograma (CG/EM rampa 2): -  $t_r$  = 22,65 min.
- E.M. (I.E.)  $m/z$  (abund. relativa %): 406 ( $M^+$ , 1); 315 (2); 278 (16); 249 (1); 195 (100); 149 (44); 148 (46); 122 (21); 121 (22); 103 (8); 91 (13); 75 (18).
- I.V. ( $v_{max}$ , filme,  $cm^{-1}$ ): 3101; 2979; 2936; 1733; 1686; 1629; 1546; 1459; 1346; 1274; 1168; 1031.
- RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,25 (t,  $^3J$  = 7,14 Hz, 3H); 1,32 (s, 3H); 2,35 (ddd,  $^2J$  = 12,4 Hz,  $^3J$  = 5,66 Hz,  $^4J$  = 2,13 Hz, 1H); 2,40 (d,  $^2J$  = 16,8 Hz, 1H); 2,76 (dd,  $^2J$  = 12,4 Hz,  $^3J$  = 10,7 Hz, 1H); 3,01 (d,  $^2J$  = 16,8 Hz, 1H); 4,12 (q,  $^3J$  = 7,14 Hz, 2H); 6,07 (ddt,  $^3J$  = 10,7 Hz,  $^3J$  = 5,66 Hz,  $J$  = 2,13 Hz, 1H); 6,17 (dd,  $^3J$

= 10,3 Hz,  $^4J$  = 2,13 Hz, 1H); 6,90 (dt,  $^3J$  = 10,3 Hz,  $J$  = 2,13 Hz, 1H); 9,18 (d,  $^4J$  = 2,15 Hz, 2H); 9,27 (t,  $^4J$  = 2,15 Hz, 1H).

- RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 14,2; 23,2; 29,7; 38,6; 42,4; 43,5; 60,7; 70,3; 122,8; 129,6; 129,9; 133,3; 144,7; 148,8; 162,0; 171,0; 200,0.

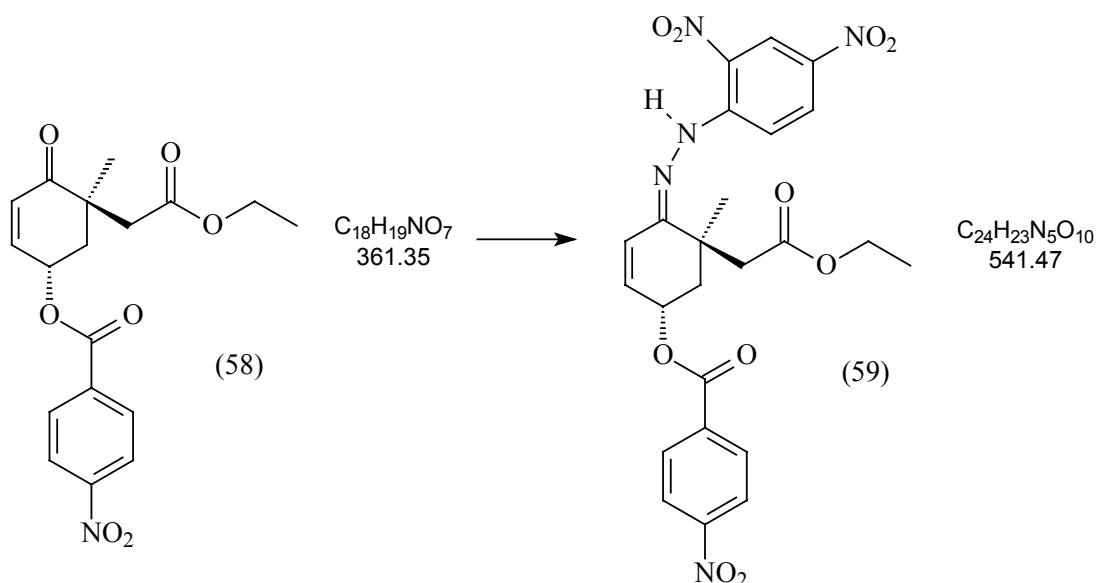
#### 7.2.12. Obtenção do (1S,5R)-4-nitrobenzoato de 5-(2-etóxi-2-oxaetil)-5-metil-4-oxaciclohexen-2-ila (58)



A uma solução do álcool (39) (500 mg, 2,35 mmol), dicicloexilcarbodiimida (DCC) (960 mg, 4,6 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (25 mg) em diclorometano (30 mL), adicionou-se ácido 4-nitrobenzóico (585 mg 3,5 mmol) à temperatura ambiente. Após 25 horas, a reação foi dissolvida com 30 mL de éter e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x10 mL), água (1x10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1x10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador. O óleo resultante foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se hexano:acetato de etila 3:1, obtendo-se 603 mg (70,1%) do éster (58).

- Cromatograma (CG/EM rampa 2): - tr = 18,63 min.

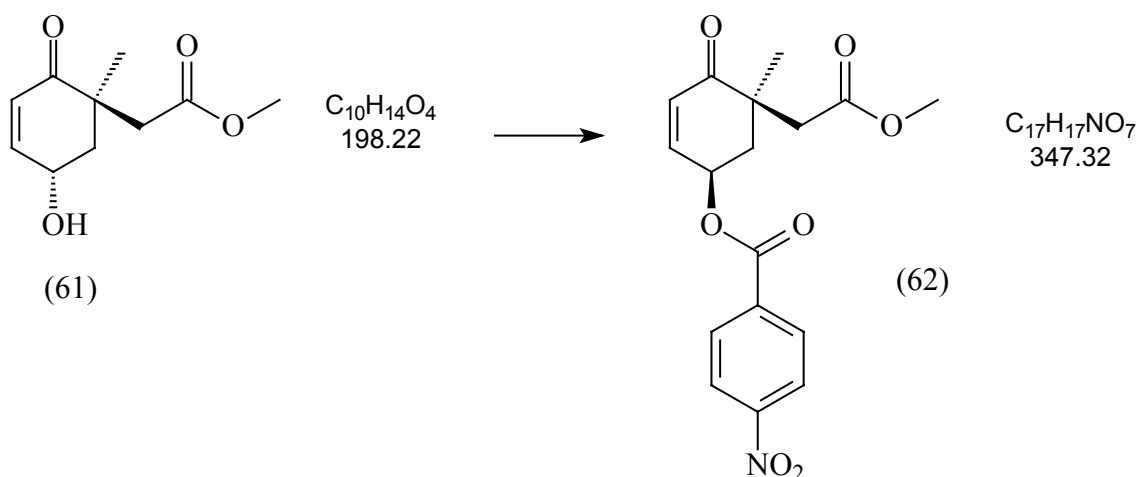
### 7.2.13. Obtenção do (1S,5R)-4-nitrobenzoato de 4-[(2,4-dinitrofenilhidrazono]-5-(2-etóxi-2-oxaetil)-5-metil-ciclohexen-2-ila (59)



Uma solução de dinitrofenilhidrazina (0,76 g, 3,8 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (5,8 mL) e etanol (25 mL) foi preparada. A esta solução foi adicionado gota a gota outra solução do material de partida (58) (454 mg, 1,26 mmol) em etanol (15 mL) e deixou-se em repouso por 30 minutos. Após este tempo o produto (59) precipitou na forma de um sólido alaranjado e esta mistura foi deixada em geladeira por 1 dia. O sólido foi filtrado, com etanol-água (50/50), e em seguida dissolvido com acetato de etila e filtrado novamente. Parte desta solução foi passado para um pequeno “vial” de vidro de 5 mL, o acetato de etila evaporado e o resíduo redissolvido em metiletilcetona. Este frasco foi deixado em cuba fechada contendo hexano no fundo e mantido em descanso por 3 dias. Cristais alaranjados foram formados, dos quais alguns com boas características cristalográficas foram selecionados para serem submetidos à análise por difração de raios-X.

- I.V. ( $v_{max}$ , filme,  $cm^{-1}$ ): 3317; 3116; 2979; 2938; 1729; 1624; 1594; 1525; 1428; 1343; 1312; 1278; 1247; 1098; 983; 834; 718.
- Difrátograma de raios-X: páginas 154 e 155.

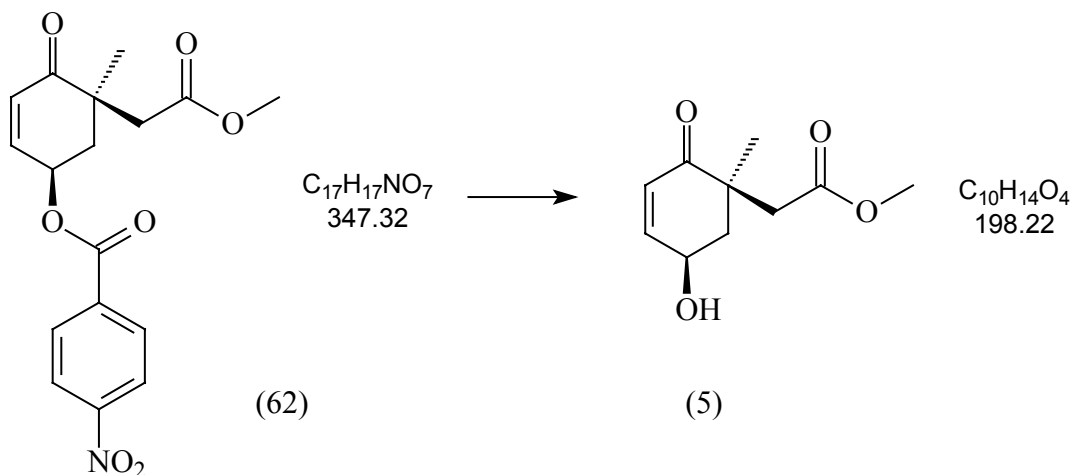
**7.2.14. Obtenção do (1R,5R)-4-nitrobenzoato de 5-(2-metóxi-2-oxaetil)-5-metil-4-oxaciclohexen-2-ila (62). Esterificação com ácido 4-nitrobenzóico e inversão de Mitsunobu**



O mesmo procedimento descrito no item anterior foi adotado, utilizando-se o ácido p-nitrobenzóico e o éster metílico (61) para a obtenção do éster p-nitrobenzoato (62) em 70% de rendimento.

- Cromatograma (CG/EM rampa 2): - tr = 19,71 min.
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 347 ( $M^+$ , 1); 316 (5); 273 (3); 233 (13); 181 (78); 150 (100); 120 (23); 104 (19); 92 (20).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 348 ( $M^+ + 1$ , 44); 181 (100).
- I.V. ( $\nu_{\max}$ , filme,  $cm^{-1}$ ):

### 7.2.15. Obtenção do ((1R,5R)-5-hidróxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil)-acetato de metila (5)

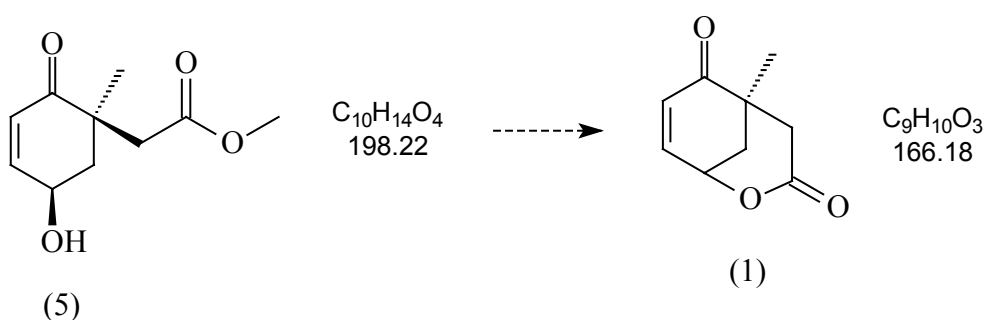


Uma solução do éster p-nitrobenzoato (**62**) (150 mg, 0,43 mmol) em metanol (10 mL) contendo peneiras moleculares 3Å (20 mg) foi mantida em agitação à temperatura ambiente durante a noite (15 h). Após decantar-se os sólidos, a mistura foi filtrada e lavada com metanol. Após evaporação do solvente, o óleo resultante foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se hexano:acetato de etila (1:2), obtendo-se 75 mg (87,5%) do hidróxi éster (**5**) na forma de um líquido claro.

- Cromatogramas: (CG-2): tr = 15,96 min.  
 (CG-2 coluna quiral): tr = 23,37 min.  
 lactona formada no injetor: tr = 22,10 min.  
 (CG/EM): tr = 14,07 min.  
 lactona formada no injetor: tr = 12,40 min.
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 199 ( $M^+ + 1$ , 44); 198 ( $M^+$ , 16); 181 (9); 180 (10); 166 (3); 149 (31); 148 (50); 121 (77); 120 (35); 115 (18); 95 (9); 93 (17); 91 (16); 84 (100); 83 (18); 73 (93); 67 (8); 55 (92); 39 (28).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 199 ( $M^+ + 1$ , 100).
- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (s, 3H); 1,65 (sl, 1H); 2,14 (ddd,  $^2J = 12,6$  Hz,  $^3J = 5,54$  Hz,  $^4J = 1,95$  Hz, 1H); 2,30 (dd,  $^2J = 12,6$  Hz,  $^3J = 10,3$  Hz, 1 H); 2,38 (d,  $^2J = 16,4$  Hz, 1H); 2,90 (d,  $^2J = 16,4$  Hz, 1 H); 3,65 (s, 3 H); 4,65-4,75 (m, 1 H); 5,96 (dd,  $^3J = 10,2$  Hz,  $^3J = 2,20$  Hz, 1H); 6,88 (dt,  $^3J = 10,2$  Hz,  $J = 1,95$  Hz, 1H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23,0; 42,3; 42,8; 43,5; 51,5; 65,0; 127,5; 151,2; 171,7; 201,1.

#### 7.2.16. Tentativa de lactonização direta do hidróxi-éster (5). Tentativa de obtenção da (1R,5R)-5-metil-2-oxabicyclo[3.3.1]non-7-eno-3,6-diona (1)



##### 7.2.16.1. Catálise ácida

A um balão de 15 mL equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o hidróxi-éster (5) (10 mg, 0,05 mmol), tolueno seco (5 mL) e ácido p-toluenossulfônico (3 mg). A mistura foi refluxada por 3 dias, testando-se a possível formação da lactona (1) por CCD/CG em intervalos de 3 horas. Obteve-se invariavelmente o mesmo comportamento do hidróxi-éster por CCD ( $R_f = 0,40$  para mistura hexano : éter 1 : 4) e o mesmo tempo de retenção da lactona quando extraído este ponto e analisado por CG (lactonização no injetor).

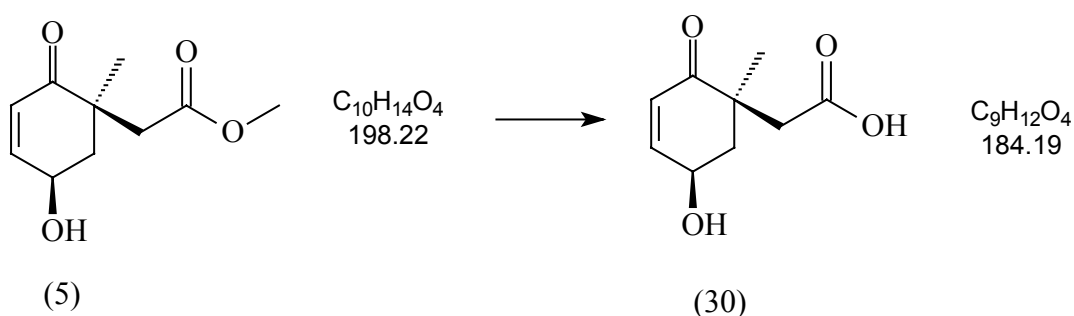
- *Dados de espectro de massas da lactona formada no injetor:*
- E.M. (I.E.)  $m/z$  (abund. relativa %): 167 ( $M^+ + 1$ , 10); 149 (7); 138 (40); 121 (18); 120 (41); 109 (21); 108 (17); 95 (52); 93 (28); 83 (52); 81 (56); 79 (29); 77 (27); 67 (11); 55 (100); 39 (43).
- E.M. (I.Q.)  $m/z$  (abund. relativa %): 167 ( $M^+ + 1$ , 88); 149 (87); 121 (100).



### 7.2.16.2. Lactonização com imidazol

Dissolveu-se o hidróxi-éster (**5**) (10 mg, 0,05 mmol) em acetonitrila seca (10 mL) e adicionou-se imidazol (17 mg, 0,25 mmol, 5 equivalentes). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 20 horas e testada para a possível formação da lactona (**1**) da mesma forma como descrita no item anterior. Nenhuma evidência de lactonização foi encontrada.

### 7.2.17. Obtenção do ácido [(1R,5R)-5-hidróxi-1-metil-2-oxaciclohex-3-enil]-acético (**30**).

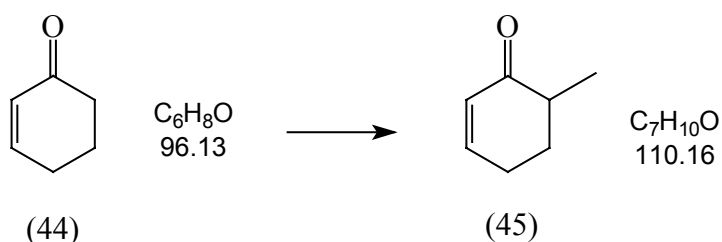


A uma solução do éster (**5**) (50 mg, 0,25 mmol) em THF (3 mL) e água (1 mL), adicionou-se solução aquosa de hidróxido de potássio 20% (0,2 mL, 0,7 mmol) e deixou-se em agitação à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e após 45 minutos todo material de partida foi consumido. Adicionou-se água (3 mL) e o solvente orgânico foi evaporado. A solução aquosa foi extraída com éter (5 mL) e o solvente orgânico foi descartado. Neutralizou-se a fase aquosa com ácido clorídrico 0,1 mol<sup>-1</sup> até pH entre 2 e 3, a qual foi extraída -com éter (3x5 mL). A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e após evaporação do solvente obteve-se 41 mg (90%) do hidróxi ácido (**30**) como um óleo límpido, o qual foi utilizado diretamente na a próxima etapa reacional sem purificação adicional. Este produto não foi isolado para caracterização, porém quando analisado por CG, devido à lactonização térmica no injetor do CG, forneceu o correspondente pico da lactona.

- Cromatogramas: (lactonização térmica no injetor do CG):
  - (CG-2 coluna quiral): (lactona formada no injetor)  $t_r = 22,10$  min.
  - (CG/EM): (lactona formada no injetor)  $t_r = 12,40$  min.
- Dados de espectro de massas da lactona formada no injetor:
  - E.M. (I.E.)  $m/z$  (abund. relativa %): 167 ( $M^+ + 1$ , 15); 149 (5); 138 (42); 121 (14); 120 (35); 109 (19); 108 (12); 95 (50); 93 (26); 83 (55); 81 (54); 79 (23); 77 (27); 67 (11); 55 (100); 39 (41).
  - E.M. (I.Q.)  $m/z$  (abund. relativa %): 167 ( $M^+ + 1$ , 80); 149 (85); 121 (100).

## 7.3. ROTA RACÊMICA 2

### 7.3.1. Obtenção da 6-metil-2-cicloexenona (**45**)

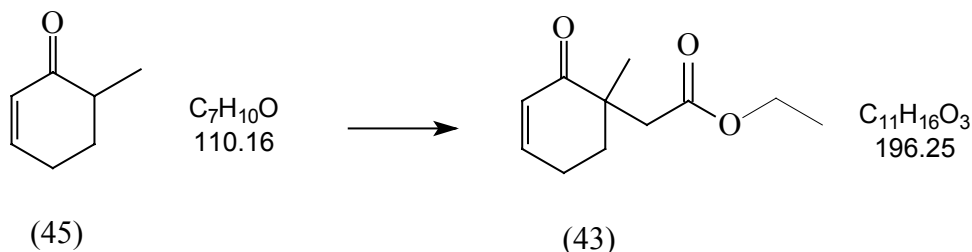


A uma solução de diisopropilamina (1,58 g, 2,2 mL, 15,6 mmol) em THF (8 mL) a 0°C, foi adicionado *n*-butillítio a 2,6 mol.L<sup>-1</sup> em hexano (5,5 mL, 14,3 mmol). Após 20 minutos, a temperatura foi diminuída para -78°C e a cicloexenona (**44**) (1,0 g, 10,4 mmol) dissolvida em THF (10 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi deixada em agitação à -78°C por 30 minutos e iodometano (2,96 g, 1,3 mL, 20,8 mmol) foi lentamente adicionado. Após 30 minutos, HMPA (6 mL) foi adicionado e a mistura foi deixada em agitação por 2 h à -78°C. A solução foi diluída com éter e a reação foi interrompida com solução de cloreto de amônio saturada. A mistura foi extraída com éter (3 x 25 mL) e a fase etérea lavada com soluções de cloreto de amônio e cloreto de sódio saturadas. As fases orgânicas foram combinadas, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado à pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia “flash” (hexano : acetato de etila 10+1) obtendo-se 1,07 g (93 %) do produto monoalquilado (**45**) como um líquido oleoso claro.

cicloexenonaCromatograma: (CG/EM): – tr = 5,77 min. (rampa 3).

- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 110 (M<sup>+</sup>, 42); 81 (3); 68 (100); 53 (4); 39 (27).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 111 (M<sup>+</sup> + 1, 100).

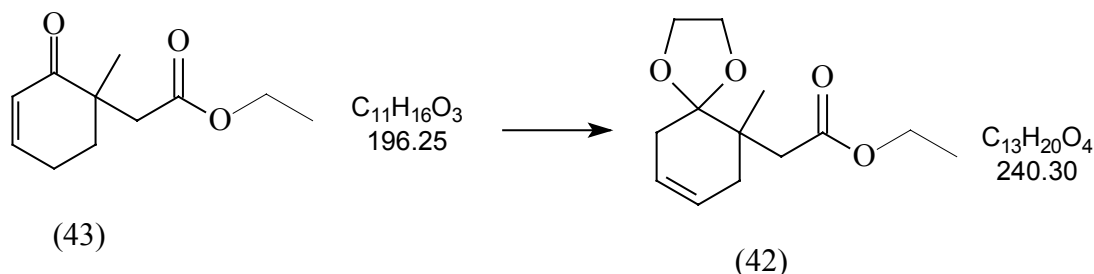
### 7.3.2. Obtenção do (1-metil-2-oxaciclohex-3-enil) acetato de etila (43)



cicloexenona A uma solução de diisopropilamina (0,3 g, 0,42 mL, 2,95 mmol) em THF (3 mL) à 0°C, foi adicionado *n*-butillítio a 2,38 mol.l<sup>-1</sup> em hexano (1,2 mL, 2,85 mmol). Após 20 minutos, a temperatura foi diminuída para -78°C e a enona monoalquilada (45) (0,21 g, 1,9 mmol) dissolvida em THF (3 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi deixada em agitação à -78°C por 2 horas e bromoacetato de etila (0,647 g, 0,43 mL, 3,82 mmol) foi lentamente adicionado. Após 30 minutos, HMPA (3 mL) foi adicionado e a mistura foi deixada em agitação por 3 h à -78°C. A solução foi diluída com éter e a reação foi interrompida com solução de cloreto de amônio saturada. A mistura foi extraída com éter (3 x 25 mL) e a fase etérea lavada com soluções de cloreto de amônio e cloreto de sódio saturadas. As fases orgânicas foram combinadas, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia “flash” (hexano : acetato de etila 5+1) obtendo-se 333 mg (89 %) do produto dialquilado (43) como um líquido oleoso claro.

- Cromatograma: (CG/EM): – tr = 18,14 min. (rampa 3).
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 197 (M<sup>+</sup> + 1, 100); 151 (86); 122 (11); 107 (11); 68 (42); 39 (22).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 197 (M<sup>+</sup> + 1, 100).

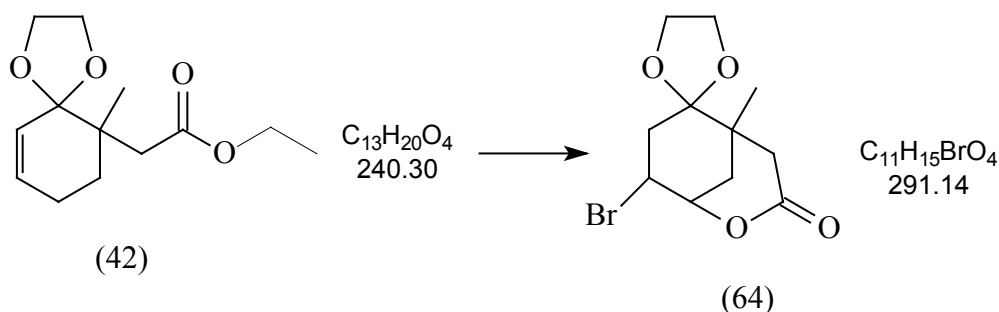
### 7.3.3. Obtenção do (6-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-en-6-yl) acetato de etila (42)



A um frasco de 25 mL, equipado com sistema Dean Stark, adicionou-se a cetona **(43)** (631 mg, 3,21 mmol), etileno glicol (1,2 g, 1,1 mL, 19,3 mmol), ácido p-toluenosulfônico (75 mg, 0,4 mmol) e benzeno (15 mL). Refluxou-se a mistura resultante por 20 horas sob agitação constante e atmosfera de argônio. Éter etílico foi adicionado ao balão reacional e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, água e secada sob sulfato de sódio anidro. Após filtração produto foi concentrado sob vácuo e purificado por cromatografia “flash” utilizando-se hexano:éter (1:1) como eluente. Obteve-se 487 mg (63%) do cetal **(42)**.

- Cromatograma: (CG/EM): – tr = 22,59 min. (rampa 3).
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 241 ( $M^+ + 1$ , 21); 240 ( $M^+$ , 25); 195 (31); 186 (33); 152 (14); 125 (100); 113 (58).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 241 ( $M^+ + 1$ , 100).
- I.V. ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2979; 2360; 2340; 1727; 1027.
- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,11 (s, 3H); 1,26 (t,  $^3J = 7,14$  Hz, 3H); 2,14 (ddd,  $^2J = 17,8$  Hz,  $^3J = 3,94$  Hz,  $^4J = 1,91$  Hz, 1H); 2,21-2,23 (m, 2H); 2,34-2,46 (m, 3H); 3,94-4,00 (m, 4H); 4,11 (q,  $^3J = 7,14$  Hz, 2H); 5,55-5,59 (m, 1H); 5,64-5,67 (m, 1H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14,3; 19,9; 33,3; 36,6; 39,7; 40,2; 60,0; 65,1; 65,2; 111,0; 123,7; 125,9; 172,6.

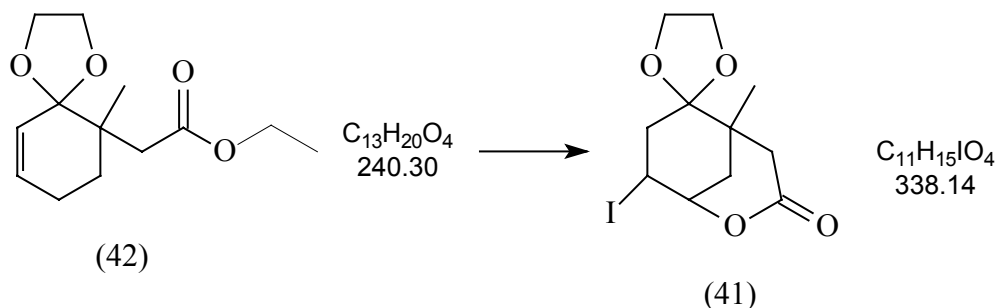
#### 7.3.4. Bromolactonização do éster insaturado (42). Obtenção da 4'-bromo-1'-metil-7'*H*-espiro[1,3-dioxolana-2,2'[6]-oxabicyclo[3.3.1]nonan]-7'-ona (64)



A uma solução do éster (42) (12 mg, 0,05 mmol) em THF (2 mL) e água (0,7 mL), adicionou-se N-bromossuccinimida (13 mg, 0,07 mmol) e deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante a noite. Após 15 horas, o material de partida foi completamente consumido. A reação foi diluída com éter, lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e a mistura analisada por CG/EM.

- Cromatograma: (CG/EM) (bromolactona) – tr = 22,79 min.
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 293 ( $M^+ + 2$ , 1); 291 ( $M^+$ , 1); 211 (100); 167 (16); 157 (7); 149 (8); 127 (8); 113 (10); 99 (6); 69 (15).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 293 ( $M^+ + 2$ , 97); 291 ( $M^+$ , 100)

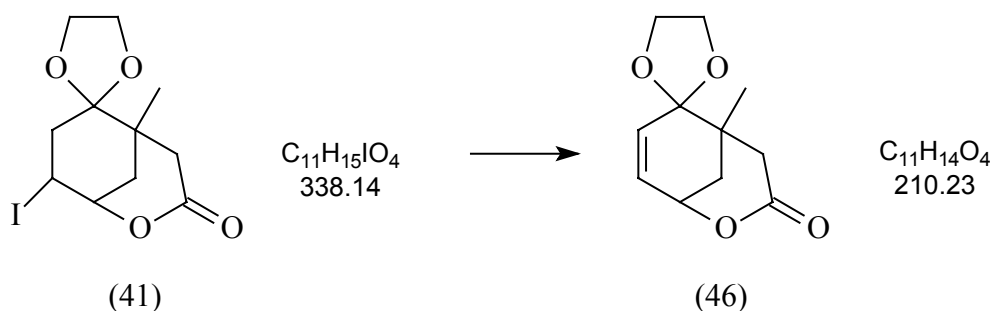
#### 7.3.5. Obtenção da iodolactona 4'-iodo-1'-metil-7'*H*-espiro[1,3-dioxolana-2,2'[6]-oxabicyclo[3.3.1]nonan]-7'-ona (41)



A uma solução do éster (**42**) (143 mg, 0,6 mmol) em etanol (15 mL), adicionou-se solução aquosa de hidróxido de potássio 20% (0,25 mL, 0,9 mmol) e a mistura foi refluxada por 6 horas. Após resfriamento, adicionou-se água (5 mL) e o solvente orgânico foi evaporado. A solução aquosa foi extraída com éter (5 mL) e o solvente orgânico foi descartado. Neutralizou-se com ácido clorídrico 0,1 molL<sup>-1</sup> até pH entre 2 e 3, e extraiu-se com éter (3x15 mL), secando-se com sulfato de sódio anidro. Após filtração o solvente foi removido sob vácuo, o resíduo contendo o ácido (**3**) dissolvido em éter (3,5 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3,5 mL). Após agitação por 30 minutos, adicionou-se iodo (0,26 g, 1 mmol) e iodeto de potássio (1,02 g, 2 mmol) dissolvidos em água (5 mL). A mistura foi mantida sob forte agitação à temperatura ambiente por 24 horas, diluída com água e extraída com éter (3x20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados lavados com solução de tiosulfato de sódio 10% e solução saturada de cloreto de sódio. O produto, após filtração, foi concentrado sob vácuo e purificado por cromatografia “flash” utilizando-se hexano:acetato de etila (3+1) como eluente. Obteve-se 121 mg (60% para as duas etapas) da iodolactona (**41**) na forma de um sólido amarelo-palha.

- Cromatograma: (CG/EM):  $t_r$  = 25,00 min.
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 339 ( $M^+ + 1$ , 6); 321 (7); 277 (3); 211 (100); 167 (14); 157 (5); 149 (8); 113 (10); 99 (9); 69 (9).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 339 ( $M^+ + 1$ , 67); 321 (100).
- I.V. ( $\nu_{\max}$ , filme, cm<sup>-1</sup>): 2959; 1734; 1368; 1238; 1202; 1106; 1017; 945; 840; 807; 688; 589.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,01 (s, 3H); 1,79 (ddd, <sup>2</sup>J = 14,6 Hz, <sup>3</sup>J = 4,07 Hz, <sup>4</sup>J = 2,30 Hz, 1H); 2,03 (dd, <sup>2</sup>J = 16,7 Hz, <sup>3</sup>J = 5,33 Hz, 1H); 2,09 (dt, <sup>2</sup>J = 16,7 Hz, <sup>3</sup>J = 1,48 Hz, 1H); 2,31 (d, <sup>2</sup>J = 19,3 Hz, 1H); 2,75 (dt, <sup>2</sup>J = 14,6 Hz, <sup>3</sup>J = 2,00 Hz, 1H); 2,92 (dd, <sup>2</sup>J = 19,3 Hz, <sup>4</sup>J = 2,30 Hz, 1H); 3,98-4,12 (m, 4H); 4,54-4,56 (m, 1H); 4,78-4,82 (m, 1H).
- RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 20,4; 21,8; 30,7; 34,0; 37,7; 40,2; 65,0; 65,2; 78,9; 109,0; 170,0.

**7.3.6. Obtenção da 1'-metil-7'*H*-spiro[1,3-dioxolana-2,2'[6]-oxabicyclo[3.3.1]non[3]en]-7'-ona (46)**

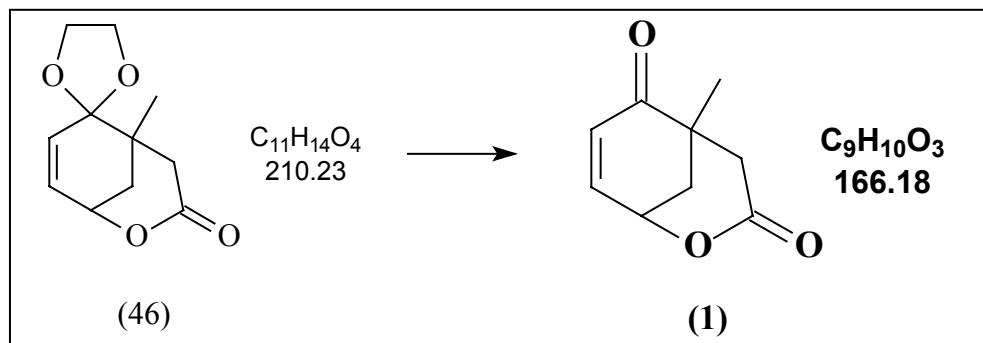


A uma solução da iodolactona (**41**) (115 mg, 0,34 mmol) em benzeno (10 mL), adicionou-se 1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,1 mL, 0,67 mmol), e deixou-se em agitação sob atmosfera inerte por 3 horas. Os sais de DBU foram filtrados e lavados com éter. A fase etérea foi combinada com a fase orgânica da reação, lavada com solução de cloreto de amônio saturada e cloreto de sódio saturada. O produto foi concentrado sob vácuo e purificado por cromatografia “flash” utilizando-se hexano:acetato de etila (3+1) como eluente. Obteve-se 54 mg (75%) da cetolactona insaturada (**46**) na forma de um sólido amorfo branco.

- Cromatograma: (CG/EM):  $t_r = 18,88$  min.
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 210 ( $M^+$ , 3); 151 (2); 139 (5); 128 (100); 112 (8); 99 (10); 83 (12); 55 (21).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 211 ( $M^+ + 1$ , 100).
- I.V. ( $v_{max}$ , filme,  $cm^{-1}$ ): 2981; 2962; 2926; 2895; 1719; 1692; 1448; 1397; 1376; 1204; 1107; 1006; 954; 924; 799.
- RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,09 (s, 3H); 1,88 (ddd,  $^2J = 14,1$  Hz,  $^3J = 2,88$  Hz,  $^4J = 1,64$  Hz, 1H); 2,27 (dt,  $^2J = 14,1$  Hz,  $^3J = 1,43$  Hz, 1H); 2,41 (d,  $^2J = 19,8$  Hz, 1H); 3,10 (dd,  $^2J = 19,8$  Hz,  $^3J = 1,43$  Hz, 1H); 3,84-4,12 (m, 4H); 4,76-4,79 (m, 1H); 5,79 (d,  $^3J = 9,79$  Hz, 1H); 6,07 (ddd,  $^3J = 9,79$  Hz,  $^3J = 5,40$  Hz,  $^4J = 1,64$  Hz, 1H).
- RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 22,4; 35,1; 37,5; 39,3; 65,5; 65,8; 70,1; 107,9; 127,4; 131,9; 171,3.



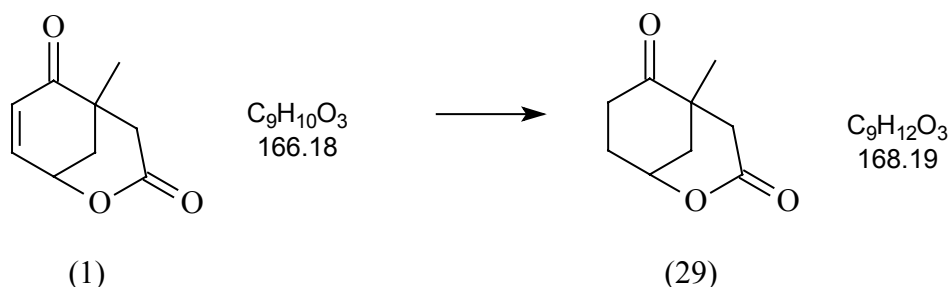
### 7.3.7. Obtenção do composto modelo final (1): 5-metil-2-oxabicyclo[3.3.1]non-7-eno-3,6-diona



A uma solução da cetal lactona (**46**) (51 mg, 0,24 mmol) em acetona (15 mL), adicionou-se ácido p-toluenossulfônico (5 mg) e manteve-se em agitação por 5 horas à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente, ao resíduo foi adicionado éter etílico (20 mL), a solução resultante foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL). A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente eliminado sob vácuo. O produto obtido foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se hexano:acetato de etila (1+1) como eluente. Obteve-se 26 mg (65%) da lactona (**1**) na forma de um sólido branco.

- Cromatogramas: (CG-2): tr = 13,47 min.  
(col. quiral): tr = 21,16min. e 21,59 min. (enantiômeros).  
(CG/EM): tr = 12,20 min.
- E.M. (I.E.) m/z (abund. relativa %): 167 ( $M^+ + 1$ , 3); 149 (4); 138 (35); 120 (33); 121 (10); 109 (23); 108 (14); 95 (47); 93 (31); 83 (54); 81 (50); 79 (35); 77 (34); 67 (10); 55 (100); 39 (43).
- E.M. (I.Q.) m/z (abund. relativa %): 167 ( $M^+ + 1$ , 65); 149 (100); 121 (87).
- I.V. ( $\nu_{\max}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2933; 1736; 1690; 1230; 1013.
- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27 (s, 3H); 2,25 (ddd,  $^2J = 14,1$  Hz,  $^3J = 3,24$  Hz,  $^4J = 1,57$  Hz, 1H); 2,31 (dt,  $^2J = 14,1$  Hz,  $^3J = 2,02$  Hz, 1H); 2,58 (d,  $^2J = 19,1$  Hz, 1H); 2,72 (dd,  $^2J = 19,1$  Hz,  $^4J = 2,02$  Hz, 1H); 5,07 (m, 1H); 6,15 (d,  $^3J = 9,79$  Hz, 1H); 7,15 (ddd,  $^3J = 9,79$  Hz,  $^3J = 5,96$  Hz,  $^4J = 1,57$  Hz, 1H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23,3; 36,9; 41,6; 42,0; 69,7; 130,3; 144,3; 168,5; 200,5.

### 7.3.8. Teste: hidrogenação do composto modelo final (1). Obtenção da 5-metil-2-oxabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (29)



Para esta hidrogenação, utilizou-se as mesmas condições reacionais descritas no item 7.2.4.

- Cromatograma (CG/EM):  $t_r = 12,88$  min. (condições de uso de coluna diferentes das condições na obtenção do cromatograma em 7.1.7.)
- E.M. (I.E.)  $m/z$  (abund. relativa %): 169 ( $M^+ + 1$ , 2); 151 (5); 121 (6); 94 (44); 85 (100); 67 (7); 57 (21); 39 (18).
- E.M. (I.Q.)  $m/z$  (abund. relativa %): 169 ( $M^+ + 1$ , 68); 151 (100).

## **8. *RERERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) NICOLAOU, K. C.; SORENSEN, E. J.; WINSSINGER, N. The Art and Science of Organic and Natural Products Synthesis. *J. Chem. Ed.*, 75, **1998**, 1226-1258.  
b) NICOLAOU, K. C.; VOURLOUMIS, D.; WINSSINGER, N.; BARAN, P. S. The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 75, **2000**, 1, 44-102.
2. BARTON, D. H. R. The Conformation of the Steroid Nucleus. *Experientia*, 6, **1950**, 316-320.
3. COREY, E. J.; CHENG, X. M. Logic of Chemical Synthesis. *Wiley-Interscience: New York*, **1989**.
4. a) GRIGNARD, V. Nobel Lectures: Chemistry 1901-1921. *The Nobe Foundation; Elsevier: New York*, **1966**, 234; b) WILLIARD, P. G. Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1; Schreiber, S. L.; Ed.; *Pergamon: New York*, **1991**.
5. SPINO, C. Some Features of [4+2]- and [2+2]-Cycloadditions. *Ed. UFSCar*, **2001**.
6. NICOLAOU, K. C.; HARTER, M. W.; GUNZNER, J. L. The Wittig and Related Reactions in Natural Product Synthesis. *Liebigs Ann.-Recl.*, **1997**, 1283-1301.
7. BROWN, H. C.; SUBBA, R. B. C. A New Technique for the Conversion of Olefins into Organoboranes and Related Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, 78, **1956**, 5694-5695.
8. TSUJI, J. Palladium Reagents and Catalysts. *Ed. Wiley: New York*, **1996**.
9. WOODWARD, R. B. Perspective in Organic Chemistry. *Todd, A., Ed., Interscience: New York*, **1956**.
10. COREY, E. J.; KATZENELLENBOGEN, J. A.; GILMAN, N. W.; ROMAN, S. A.; ERICKSON, B. W. Stereospecific total Synthesis of the *dl*-C18 *Cecropia* Juvenile Hormone. *J. Am. Chem. Soc.*, 90, **1968**, 5618-5620.

11. MORI, K. Absolute Configuration of (-)-14-Methyl-*cis*-8-hexadecen-1-ol and Methyl (-)-14-Methyl-*cis*-8-hexadecenoate, the Sex Attractant of Female Dermestid Beetle, *Trogoderma inclusum* Le Conte. *Tetr. Lett.*, **1973**, 3869-3872.
12. ERMOLENKO, M. S. Determination of the Absolute Stereochemistry of the Antifungal Antibiotic YM-47522 by the Total Synthesis of Its Enantiomer. *Tetrahedron Lett.*, 37, 37, **1996**, 6711-6712.
13. POSTELS, H.-T.; KÖNIG, W. A. The Revised Structure of the Antibiotic Tü 1718 B Confirmed by Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 35, 26, **1994**, 4535-4538.
14. MORI, K. Techniques in Pheromone Research. *Hummel, H. E. e Miller, T. A., Eds.; Springer-Verlag, New York, 1984*, p. 323-370.
15. SHI, Y.; LEAL, W. S.; LIU, Z.; SCHADER, E.; MEINWALD, J. A New Synthesis of Alkylated 2*H*-Pyran-2-ones and Its Application to the Determination of the Relative and Absolute Configuration of Supellapyrone, Sex Pheromone of the Brownbanded Cockroach, *Supella longipalpa*. *Tetrahedron Lett.*, 36, 1, **1995**, 71-74.
16. JOHSON, W. M.; LITTLER, S. W.; STRAUSS, C. R. Structural Revision and Synthesis of Sinharine and Methylsinharine. *Aust. J. Chem.* 47, **1994**, 751-756.
17. LEE, T.-H.; LIAO, C.-C. Stereoselective Synthesis of (±)-(13*E*)-2-Oxo-5α-*cis*-17α,20α-cleroda-3,13-dien-15-oic Acid, an Alleged *cis*-Clerodane Diterpenic Acid. *Tetrahedron Lett.*, 37, 38, **1996**, 6869-6872.
18. PIET, D. P.; ORRŪ, R. V. A.; JENNISKENS, L. H. D.; VAN DE HAAR, C.; VAN BEEK, T. A.; FRANSSEN, M. C. R.; WIJNBERG, J. B. P. A.; DE GROOT, A. Synthesis of (1α,7α,8β)-(±)-8-Methyl-2-methylenebicyclo[5.3.0]dec-5-en-8-ol. Structure Revision of Natural Dictamnol. *Chem. Pharm. Bull.*, 44, 7, **1996**, 1400-1403.
19. FERREIRA, A. G. Tocotrienóis modificados e lignanas furofurânicas de *Dialyanthera parvifolia*. *Dissertação de Mestrado, IQ-USP-SP, 1985*.

20. <http://www.bolfor.chemonics.net/proyecto/areasbol.htm>;  
[http://www.nybg.org/bsci/acre/vname\\_t.htm](http://www.nybg.org/bsci/acre/vname_t.htm).
21. FERREIRA, A. G.; DONATE, P. M. *Comunicação pessoal*.
22. FERREIRA, J. T. B.; BOSCAINI, R. C.; MARQUES, F. A.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. Synthesis of a Bicyclic Lactone Structurally Modelled on an Early Structure Assignment of the *Otoba parvifolia* Lactones. *Nat. Prod. Lett.*, 1, **1993**, 305-307.
23. FERREIRA, A. G.; MOTIDOME, M.; GOTTLIEB, O. R.; FERNANDES, J. B.; VIEIRA, P. C.; CAJOCARU, M.; GOTTLIEB, H. E. Farnesyl-homogentisic acid derivatives from *Otoba parvifolia*. *Phytochemistry*, 28, 2, **1989**, 579-583.
24. FERREIRA, A. G. Substâncias derivadas do ácido homogentísico de *Otoba parvifolia*. *Tese de Doutorado, Instituto de Química-USP-SP*, **1990**.
25. MARQUES, F. A. Síntese de um composto modelo para auxiliar na elucidação estrutural da Gibanolida A: uma substância isolada de *Otoba parvifolia*. *Dissertação de Mestrado, DQ-UFSCar São Carlos*, **1991**.
26. FERREIRA, A. G.; FERNANDES, J. B.; VIEIRA, P. C.; GOTTLIEB, O. R.; GOTTLIEB, H. E. Further Farnesyl-homogentisic acid derivatives from *Otoba parvifolia*. *Phytochemistry*, 40, 6, **1995**, 1723-1728.
27. MATIAS, L. G. O. Síntese de  $\beta$ -hidróxi e  $\beta$ -etóxi- $\delta$ -lactonas. *Tese de Doutorado, USP-Ribeirão Preto*, **1995**.
28. BARBIERI, E. Estudo da Síntese dos Derivados da *Otoba parvifolia*. *Dissertação de Mestrado, USP-Ribeirão Preto*, **2001**.
29. RAO, Y. S. Recent Advances in the Chemistry of Unsaturated Lactones. *Chem. Rev.*, 76, **1976**, 625-694.
30. ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L. Ring Closure Reactions of Bifunctional Chain Molecules. *Accts. Chem. Res.*, 14, **1981**, 95-102.

31. GALLI, C.; ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L.; TAMBORRA, P. Ring-closure Reactions. 7. Kinetics and Activation Parameters of Lactone Formation in the Range of 3- to 23-Membered Rings. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, **1977**, 2591-2597.
32. CASADEI, M. A.; GALLI, G.; MANDOLINI, L. . Ring-closure Reactions. 22. Kinetics of Cyclization of Diethyl (.omega.-Bromoalkyl) Malonates in the Range of 4- to 21-Membered Rings. Role of Ring Strain. *J. Am. Chem. Soc.*, 106, **1984**, 1051-1056.
33. ELIEL, E. Stereochemistry of Carbon Compounds. *Mc Graw-Hill Edit. New York*, **1962**, p. 189.
34. ROUSSEAU, G. Medium Ring Lactones. *Tetrahedron*, 51, 10, **1995**, 2777-2849.
35. NICOLAOU, K. C. Synthesis of Macrolides. *Tetrahedron*, 33, **1977**, 683-697.
36. GIESE, B.; GERTH, D. B. Synthesis of  $\delta$ -Lactones via Radical C-C Bond Formation Using Chiral Radical Precursors. *J. Org. Chem.*, 51, **1986**, 3726-3729.
37. TSUBOI, S.; SAKAMOTO, J.; YAMACHITA, H.; SAKAI, T.; UTAKA, M. Highly Enantioselective Synthesis of Both Enantiomers of  $\gamma$ -Substituted Butenolides by Bakers' Yest Reduction and Lipase-Catalized Hydrolysis. Total Synthesis of (3AS,6aS)-Ethisolide, Whisky Lactone, and (-)-Avenaciolide. *J. Org. Chem.*, 63, **1998**, 1102-1108.
38. O'DOHERTY, G. A.; GARAAS, S. D.; HUNTER, J. An Enantioselective Synthesis of Tarchonanthuslactone. *J. Org. Chem.*, 67, **2002**, 2682-2685.
39. MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; AGUILAR, N.; RIERA, A. A General, Catalytic, and Enantioselective Synthesis of (S)- $\gamma$ -[(S)-1-Aminoalkyl]- $\gamma$ -lactones. *J. Org. Chem.*, 63, **1998**, 3560-3567.
40. MONTI, H.; GALANO, J.-M.; AUDRAN, G. Straightforward Enantioselective Synthesis of Both Enantiomers of Karahana Lactone Using a Domino Ring-Closure Sequence. *Tetrahedron*, 56, **2000**, 7477-7481.

41. KECK, G. E.; BODEN, E. P. Proton-Transfer Steps in Steglich Esterification: A Very Practical New Method for Macrolactonization. *J. Org. Chem.*, 50, **1985**, 2394-2395.
42. GALBIS, J. A.; PINILLA, I. M.; MARTÍNEZ, M. B. Synthesis of 2,3,4,5-tetra-O-methyl-D-glucono-1,6-lactone as a monomer for the preparation of copolyesters. *Carbohydrate Research*, 338, 6, **2003**, 549-555.
43. GOSSELIN, P.; PERROTIN, A.; MILLE, S. New preparation of (3aR\*,6S\*,7aR\*)-6,7,7-trimethylhexahydro-2-benzofuran-1(3H)-one: formal synthesis of (±)-γ-irone. *Tetrahedron*, 57, **2001**, 733-738.
44. BRINGMANN, G.; HARTUNG, T.; KRÖCHER, O.; GULDEN, K-P. Synthesis and Absolute Stereostructure of Dinaphth[2,1-c:1',2'-e]oxepin-3-(5H)-one. *Tetrahedron*, 50, 9, **1994**, 2831-2840.
45. COREY, E. J.; NICOLAOU, K. C. An Efficient and Mild Lactonization Method for the Synthesis of Macrolides. *J. Am. Chem. Soc.*, 96, **1974**, 5614-5616.
46. WOLLENBERG, R. H.; NIMITZ, J. S.; GOKCEK, D. Y. Mechanistic and Synthetic Aspects of Macrolide Ring Closure. *Tetrahedron Lett.*, 21, **1980**, 2791-2794.
47. WILLIAMS, A.; BEHINPOUR, K.; HOPKINS, A. Macrolide Ring Closure: "Double Activation" Mechanism. *Tetrahedron Lett.*, 22, **1981**, 275-278.
48. COREY, E. J.; ULRICH, P.; FITZPATRICK, J. M. A Stereoselective Synthesis of (A)- 1,1-Hydroxy-trans-8-dodecenoic Acid Lactone, a Naturally Occurring Macrolide from "*Cephalosporium recifei*". *J. Am. Chem. Soc.*, 98, **1976**, 222-224.
49. COREY, E. J.; NICOLAOU, K. C.; MELVIN, L. S. JR. Synthesis of Brefeldin A, Carpaine, Vertaline, and Erythronolide B from Nonmacrocylic Precursors. *J. Am. Chem. Soc.*, 97, **1975**, 654-655.
50. MITSUNOBU, O. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products. *Synthesis*, **1981**, 1-28.



51. MITSUNOBU, O.; KURIHARA, T.; NAKAJIMA, Y. Synthesis of Lactones and Cycloalkanes. Cyclization of  $\omega$ -Hydroxy Acids and Ethyl  $\alpha$ -Cyano- $\omega$ -hydroxycarboxylates. *Tetrahedron Lett.*, 28, **1976**, 2455-2457.
52. ARDISSON, J.; PANCRAZY, A.; KULIGOWSKI, C.; BEZZENINE-LAFOLLÉE, S.; CHAUME, G.; MAHUTEAU, J.; BARRIÈRE, J.-C.; BACQUÉ, E. Approach Toward the Total Synthesis of Griseoviridin: Formation of Thioethynyl and Thiovinyl Ether-Containing Nine-Membered Lactones through a Thioalkynylation-Macrolactonization-Hydrostannylation Sequence. *J. Org. Chem.*, 67, **2002**, 4565-4568.
53. HONDA, T.; SUZUKI, Y.; MORI, W.; ISHIZONE, H.; NAITO, K. Concise Enantiospecific Synthesis of ( $\pm$ )-*cis*-Whisky Lactone. *Tetrahedron Lett.*, 33, **1992**, 4931-4932.
54. DESHONG, P.; AHN, C. An Approach to the Stereoselective Synthesis of *syn*- and *anti*-1,3-Diol Derivatives. Retention of Configuration in the Mitsunobu Reaction. *J. Org. Chem.*, 67, **2002**, 1754-1759.
55. MAKITA, A.; NIHIRA, T.; YAMADA, Y. Lipase Catalyzed Synthesis of Macrocyclic Lactones in Organic Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 28, 7, **1987**, 805-808.
56. GUTMAN, A. L.; ZUOBI, K.; BOLTANSKY, A. Enzymatic Lactonisation of  $\gamma$ -Hydroxyesters in Organic Solvents. Synthesis of Optically Pure  $\gamma$ -Methylbutyrolactones and  $\gamma$ -Phenylbutyrolactone. *Tetrahedron Lett.*, 28, 33, **1987**, 3861-3864.
57. GUTMAN, A. L.; OREN, D.; BOLTANSKI, A.; BRAVDO, T. Enzymatic Oligomerisation versus Lactonisation of  $\omega$ -Hydroxyesters. *Tetrahedron Lett.*, 28, 44, **1987**, 5367-5368.
58. ADAM, W.; GROER, P.; SAHA-MÖLLER, C. R. Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Methylene  $\gamma$ -Lactones through Lipase-catalyzed Kinetic Resolution. *Tetrahedron: Asymm.*, 11, **2000**, 2239-2244.

59. BONINI, C.; CAZZATO, C.; CERNIA, E.; PALOCCI, C.; SORO, S.; VIGGIANI, L. Lipase Enhanced Catalytic Efficiency in Lactonisation Reactions. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 16, **2001**, 1-12.
60. FUKUSAKI, E.; SENDA, S.; NAKAZONO, Y.; OMATA, T. Lipase-catalyzed Kinetic Resolution of Methyl 4-Hydroxy-5-Tetradecynoate and its Application to a Facile Synthesis of Japanese Beetle Pheromone. *Tetrahedron*, 47, 32, **1991**, 6223-6230.
61. MASAMUNE, S.; YAMAMOTO, H.; KAMATA, S.; FUKUZAWA, A. Syntheses of Macrolide Antibiotics. II. Methymycin. *J. Am. Chem. Soc.*, 97, **1975**, 3513-3515.
62. INANAGA, J.; HIRATA, K.; SAEKI, H.; KABUKI, T.; YAMAGUCHI, M. *Bull. Chem. SOC. Jpn.*, 52, **1979**, 1989-1991.
63. MUKAIYAMA, T.; USUI, M.; SAIGO, K. *Chem. Lett.*, **1976**, 49-51.
64. NICOLAOU, K. C.; DAINES, R. A.; CHAKRABORTY, T. K. Total Synthesis of Amphoteronolide B. *J. Am. Chem. Soc.*, 109, **1987**, 2208-2210.
65. JONES, D. W.; THOMPSON, A. M. Synthesis of Podophyllum Lignans via an Isolable *o*-Quinonoid Pyrone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1797-1798.
66. SCHOW, S. R.; BLOOM, J. D.; THOMPSON, A. S.; WINZENBERG, K. N.; SMITH III, A. B. Milbemycin-Avermectin Studies. 5. Total Synthesis of Milbemycin  $\beta_3$  and its C(12) Epimer. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, **1986**, 2662-2674.
67. LIDSTRÖM, P.; TIERNEY, J.; WATHEY, B.; WESTMAN, J. Microwave Assisted Organic Synthesis – A Review. *Tetrahedron*, 57, **2001**, 9225-9283.
68. STELIOU, K.; SZCYGIELSKA-NOWOSIELSKA, A.; FAVRE, A.; POUPART, M. A.; HANESSIAN, S. Reagents for Organic Synthesis: Use of Organostannyl Oxides as Catalytic Neutral Esterification Agents in the Preparation of Macrolides. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, **1980**, 7578-7579.
69. PEARSON, A. J.; HSU, S.-Y. Ester-Directed Alkene Functionalization. A Potential Approach to Trichothecene Synthesis. *J. Org. Chem.*, 51, **1986**, 2505-2511.

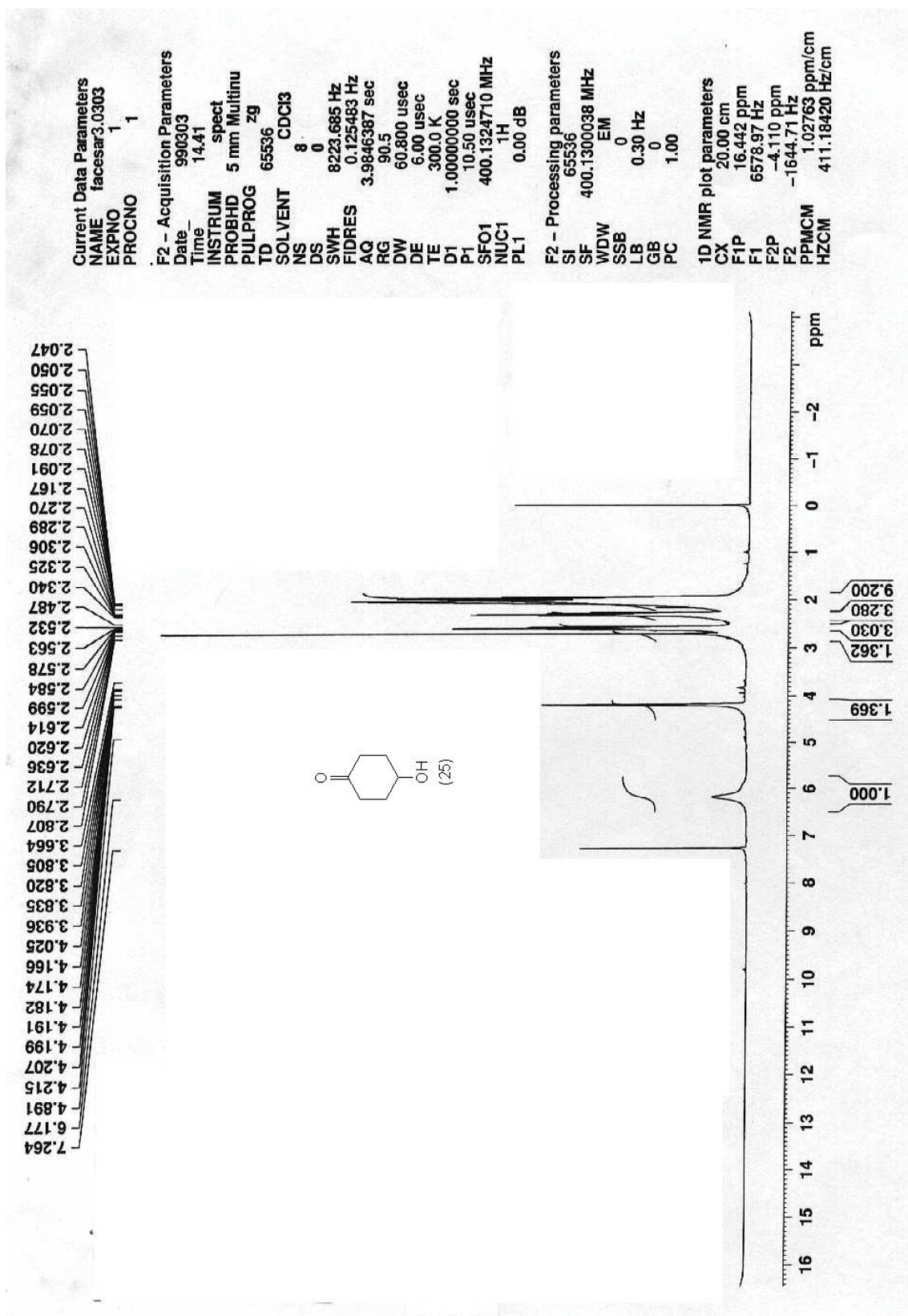
70. CUZZUPE, A. N.; DI FLORIO, R.; RIZZACASA, M. A. Enantiospecific Synthesis of the Phospholipase A2 Inhibitor(-)-Cinacalcin B. *J. Org. Chem.*, 67, **2002**, 4392-4398.
71. LOCHYŃSKI, S.; FRACKOWIAK, B.; OLEJNICZAK, T.; CIUNIK, Z.; WAWRZEŃCZYK, C. Lactones. Part 15: Synthesis of Chiral Spirolactones with a Carane System – Insect Feeding Deterrents. *Tetrahedron: Asym.*, 13, **2002**, 1761-1768.
72. Beauhaire, J.; Ducrot, P.-H. On the Regioselectivity of the Baeyer-Villiger Reaction of 2,6-Dialkyl Cyclohexanones: Application to the Synthesis of Sordidin, a Male Pheromone Emitted by *Cosmopolites sordidus*. *Bioorg. Med. Chem.*, 4, **1996**, 413-418.
73. Corey, E. J.; Gras, J.-L.; Ulrich, P. A new general method for protection of the hydroxyl function. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809-810.
74. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A.; Protection of Hydroxyl Groups as *tert*-Butyldimethylsilyl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 94, **1972**, 6190-6191.
75. Huff, B. J. L.; Tuller, F. N.; Caine, D. The Stereochemistry of Methylation of Lithium Enolates of 2-Methyl-4-*t*-butylcyclohexanone. *J. Org. Chem.*, 34, **1969**, 3070-3075.
76. Kakiuchi, K.; Nakamura, I.; Matsuo, F.; Nakata, M.; Ogura, M.; Tobe, Y.; Kurosawa, H. Total Synthesis of (+/-)-Tetramethylmediterraneol B. *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 3318-3333.
77. Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkowicz, J.; Terrell, R. The Enamine Alkylation and Acylation of Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* 85, **1963**, 207-222.
78. d'Angelo, J. Ketones Enolates: Regiospecific Preparation and Synthetic Uses. 32, *Tetrahedron*, **1976**, 2979-2992.

79. House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, H. D. The Chemistry of Carbanions. XIX. The Alkylation of Enolates from Unsymmetrical Ketones. *J. Org. Chem.*, 36, **1971**, 2361-2371.
80. Belew, J. S. "Ozonization" in: *Oxidation*. R. L. Augustine, Editores, Marcell Dekker, p. 259-334, New York **1969**.
81. Srikrishna, A.; Ramachary, D. B. The first synthesis of (+/-)-grimaldone. *Tetrahedron Lett.* 41, **2000**, 2231-2234.
82. Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C. Marchetti, P.; Pollini, G. P. Zanirato, V.; D-(-)-Quinic acid: a chiron store for natural product synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, **1997**, 3515-3546.
83. Ulibarri, G.; Nadler, W. Skrydstrup, T.; Audrain, H.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Grierson, D. S. Construction of the Bicyclic Core Structure of the Eneidyne Antibiotic Esperamicin-A<sub>1</sub> in Either Enantiomeric Form from (-)-Quinic Acid. *J. Org. Chem.*, 60, **1995**, 2753-2761.
84. Shulz, J.; Gani, D. Synthesis of (-)-(1R,2R,4R,6S)-1,6-epoxy-4-benzyloxycyclohexan-2-ol, a key precursor to inositol monophosphatase inhibitors, from (-)-quinic acid"; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 111-114.
85. Barros, M. T.; Maycock, C. D; Ventura, M. R.; Enantioselective Total Synthesis of (+)-Eutypoxide B. *J. Org. Chem.*, 62, **1997**, 3984-3988.
86. Audia, J. E.; Boisvert, A. D. P.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. Synthesis of Two Useful, Enantiomerically Pure Derivatives of (S)-4-Hydroxy-2-cyclohexenone. *J. Org. Chem.*, 54, **1989**, 3738-3740.
87. Trost, B. M.; Romero, A. G. Synthesis of Optically Active Isoquinuclidines Utilizing a Diastereoselectivity Control Element. *J. Org. Chem.*, 51, **1986**, 2332-2342.
88. Elliott, J. D.; Andrew, B. K.; Purcell, N.; Richard, J. S. Studies Related to Cyclopentanoid Natural Products. Part 2. An Improved Route to (4R)-4-Hydroxy-

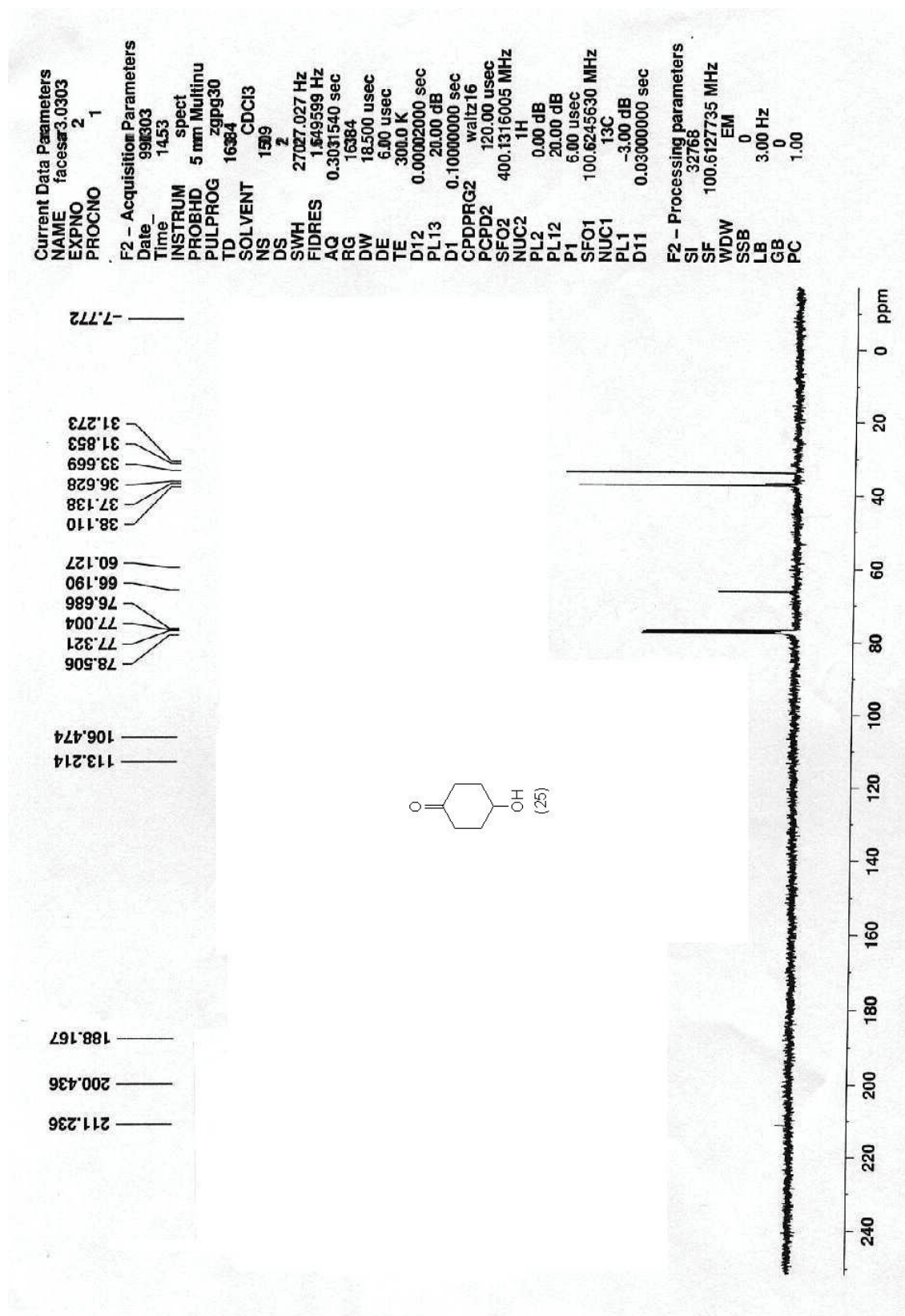
- 2-hydroxymethylcyclopent-2-en-1-one and its O-Substituted Derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 2441-2449.
89. Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Eutypoxide B. *J. Org. Chem.*, 62, **1997**, 3984-3988.
90. House, H. O.; Umen, M. J. The Chemistry of Carbanions. XXIV. Comparison of Stereochemistry of Alkylation and the Michael Reaction. *J. Org. Chem.*, 38, **1973**, 1000-1003.
91. Cunico, R. F.; Bedell, L. The Triisopropylsilyl Group as a Hydroxyl-Protecting Function. *J. Org. Chem.* 45, **1980**, 4797-4798.
92. Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Chakraborty, T. K. Total Synthesis of Amphoteronolide B. *J. Am. Chem. Soc.*, 109, **1987**, 2208-2210.
93. Mitsunobu, O.; Kurihara, T.; Yoshisada, N. Synthesis of Lactones and Cycloalkanes. Cyclization of  $\omega$ -Hydroxy Acids and Ethyl  $\alpha$ -Cyano- $\omega$ -Hydroxycarboxylates. *Tetrahedron Lett.*, 28, **1976**, 2455-2457.
94. MARTIN, S. F.; DODGE, J. A. Efficacious Modification of the Mitsunobu Reaction for Inversion of Sterically Hindered Secondary Alcohols. *Tetrahedron Lett.*, 32, **1991**, 3017-3020.
95. GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis.. *Ed. John Wiley & Sons Inc.*, 3.<sup>a</sup> Ed., **2002**.
96. Kocovsky, P.; Turecek, F. Mechanism and Structural Effects in Bromolactonization. *Tetrahedron*, 39, **1983**, 3621-3626.
97. Wakamatsu, T.; Hara, H.; Ban, Y. A Formal Total Synthesis of (+/-)-Vernolepin and (+/-)-Vernomenin. *J. Org. Chem.*, 50, **1985**, 108-112.
98. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. *J. Org. Chem.*, 43, **1978**, 2923-2926.

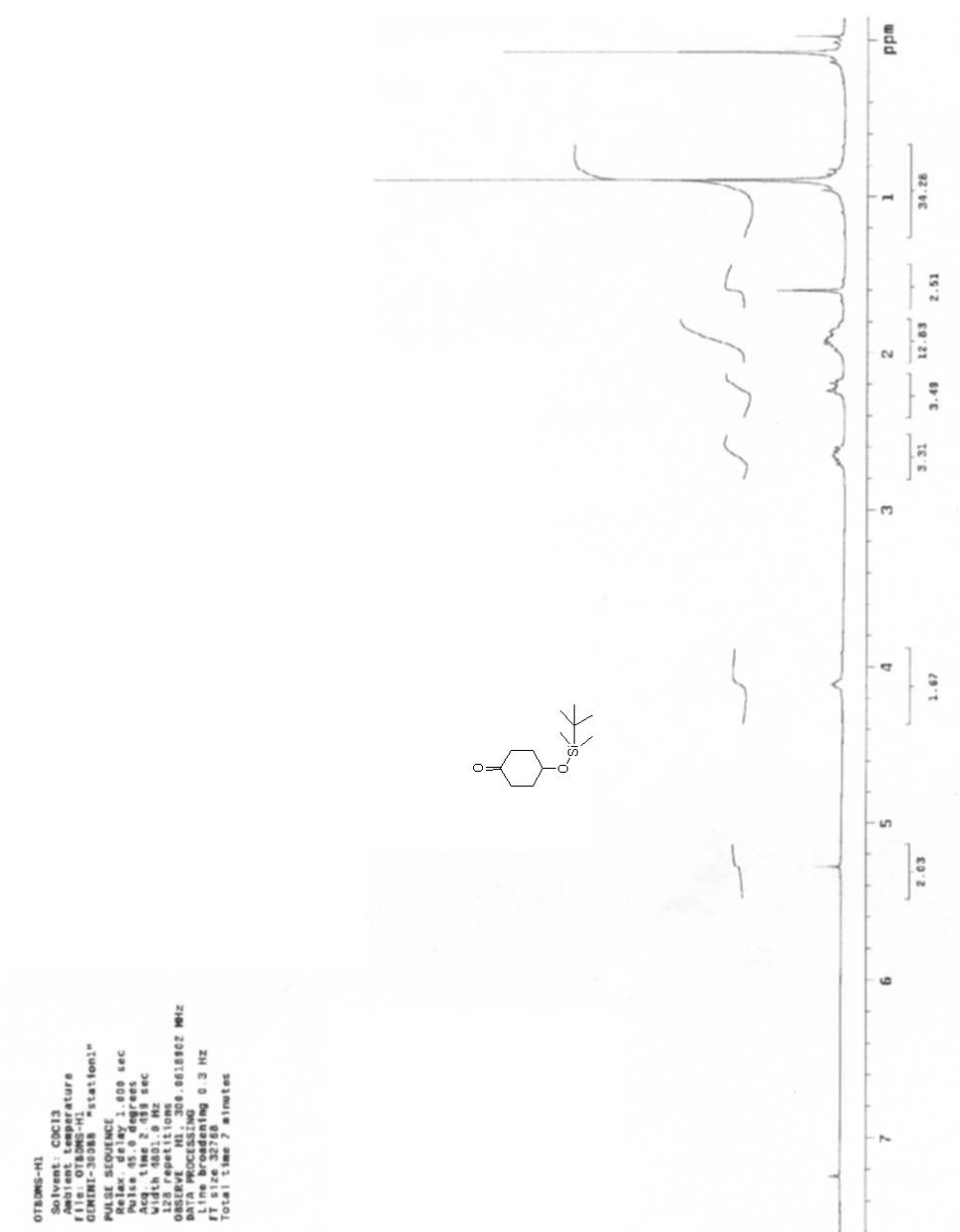
99. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*. Ed. Pergamon Press, 3<sup>th</sup> Edition, New York, N. Y. **1988**.

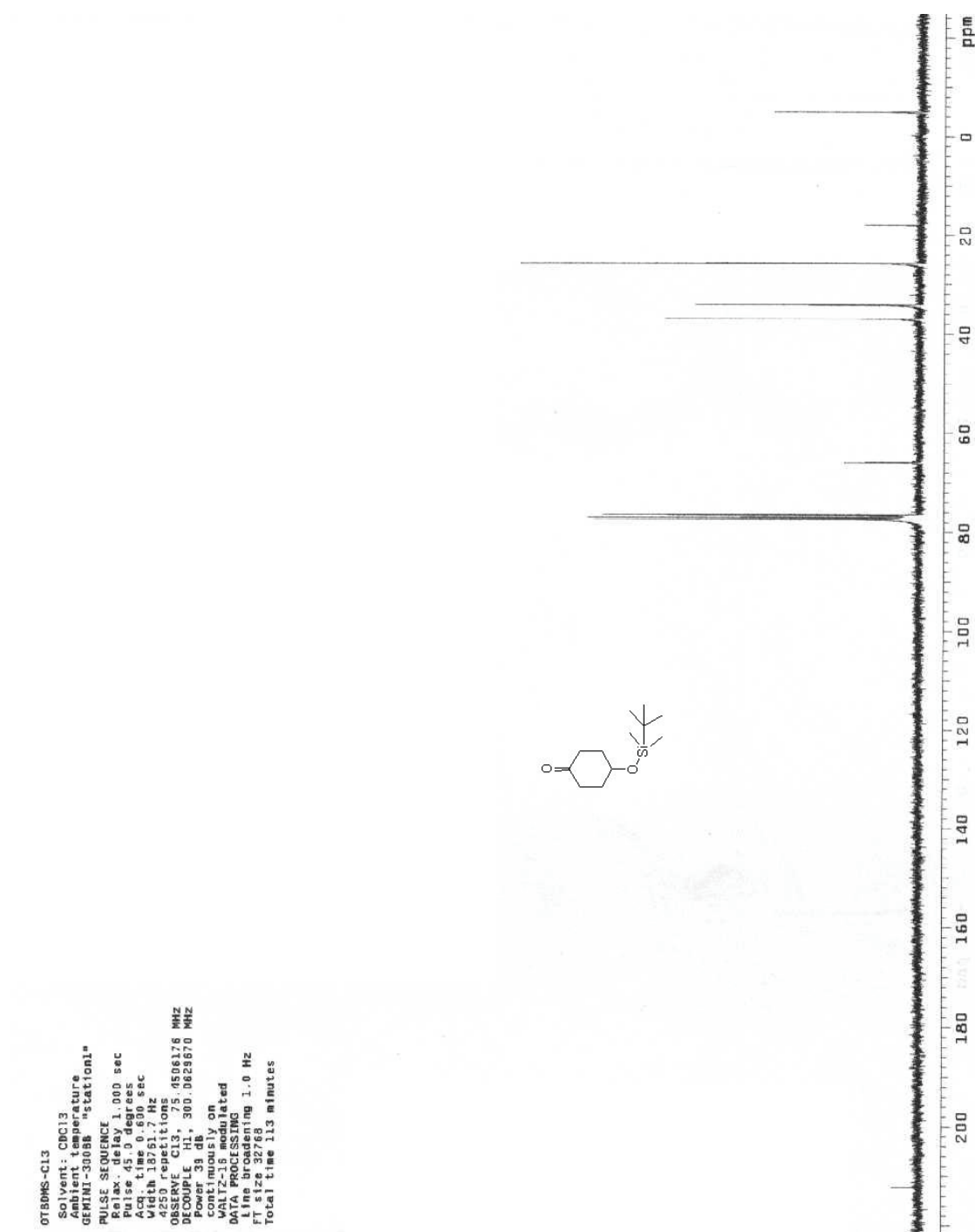
## ***9. ESPECTROS SELECCIONADOS***

Figura 63: ROTA RACÊMICA-1 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto (25)



Figura 64: ROTA RACÊMICA-1 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto (25)

Figura 65: ROTA RACÊMICA-1 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (22b)

Figura 66: ROTA RACÊMICA-1 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto (22b)

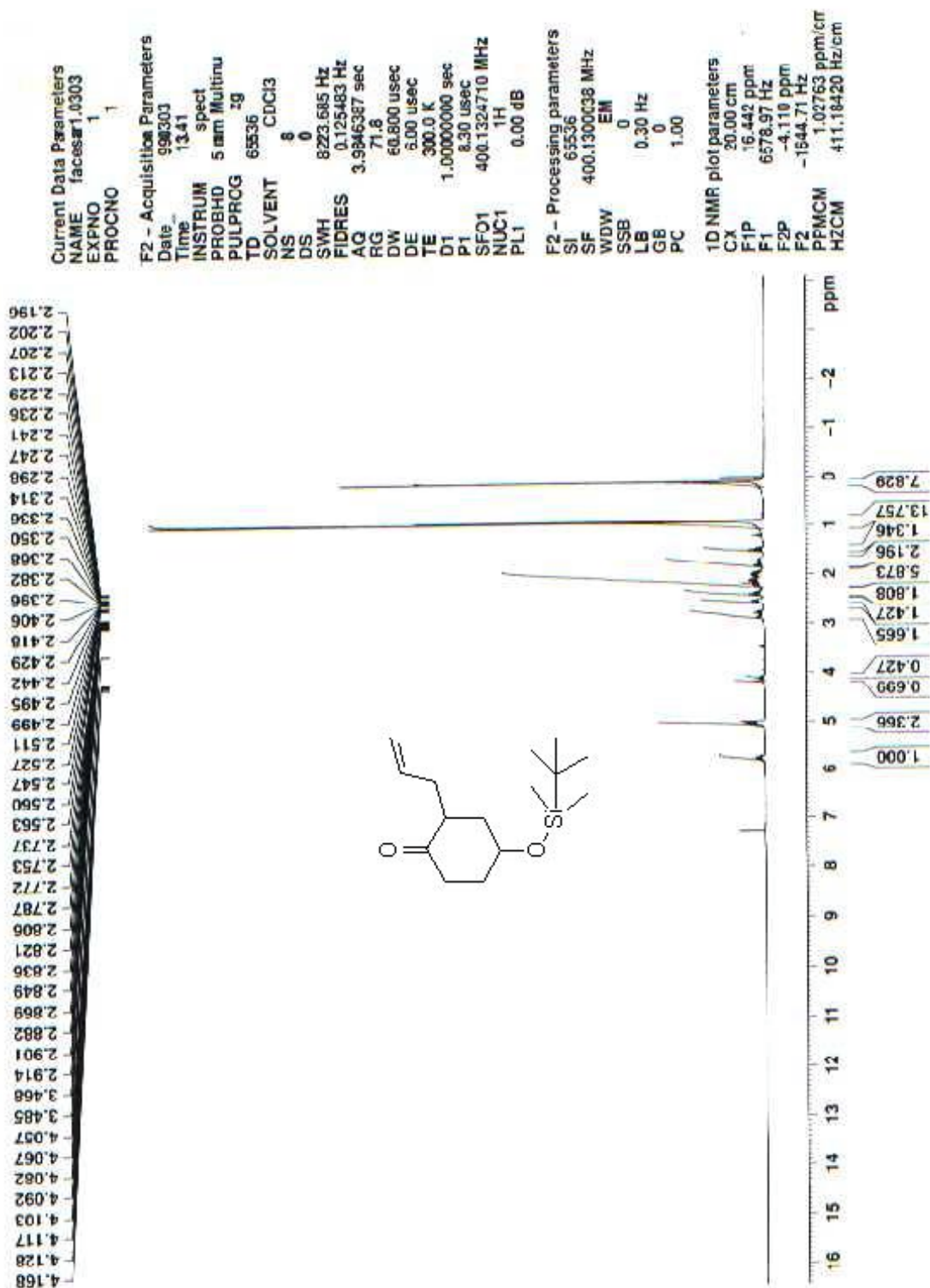


Figura 67: ROTA RACÊMICA-1 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (47)

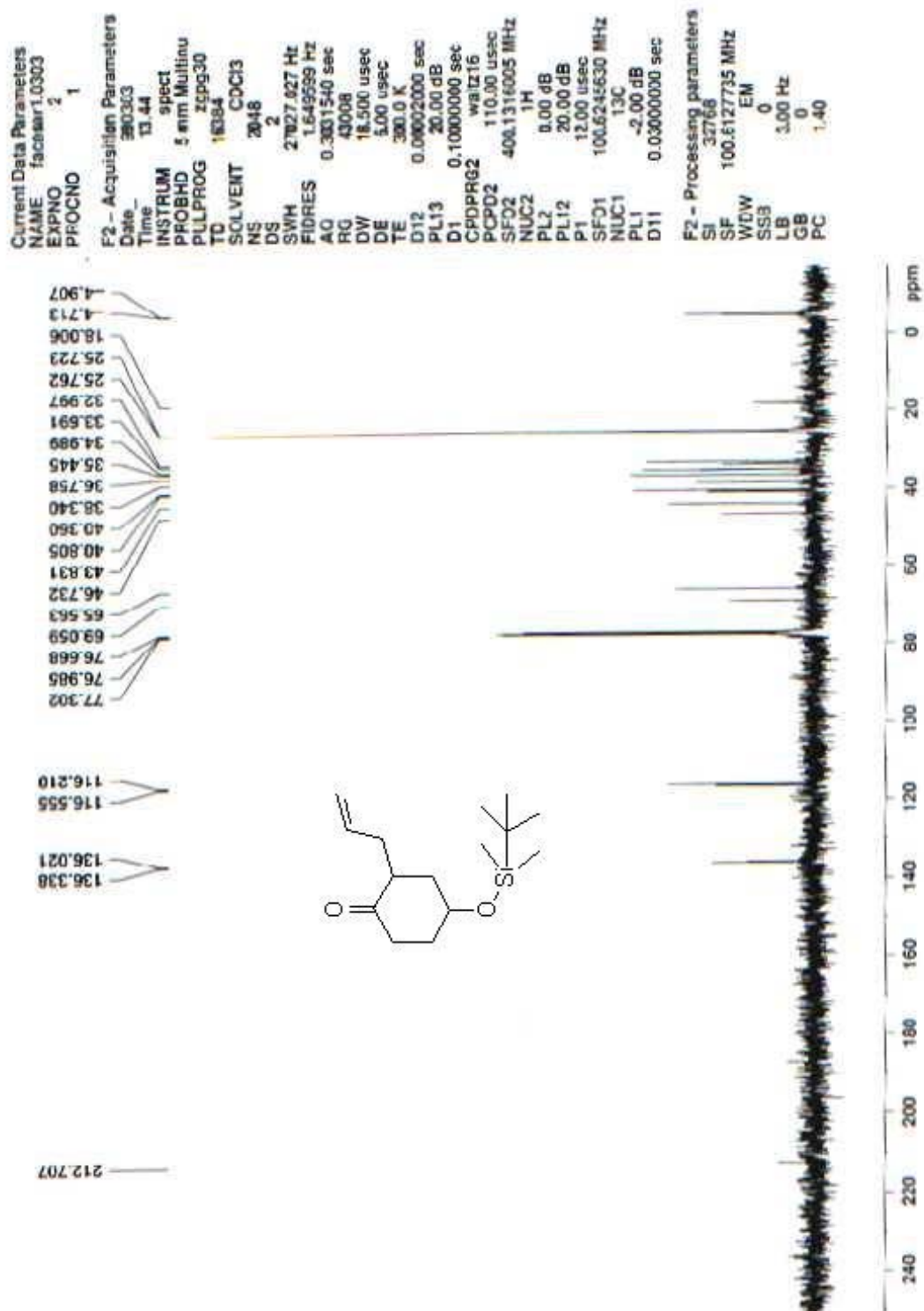
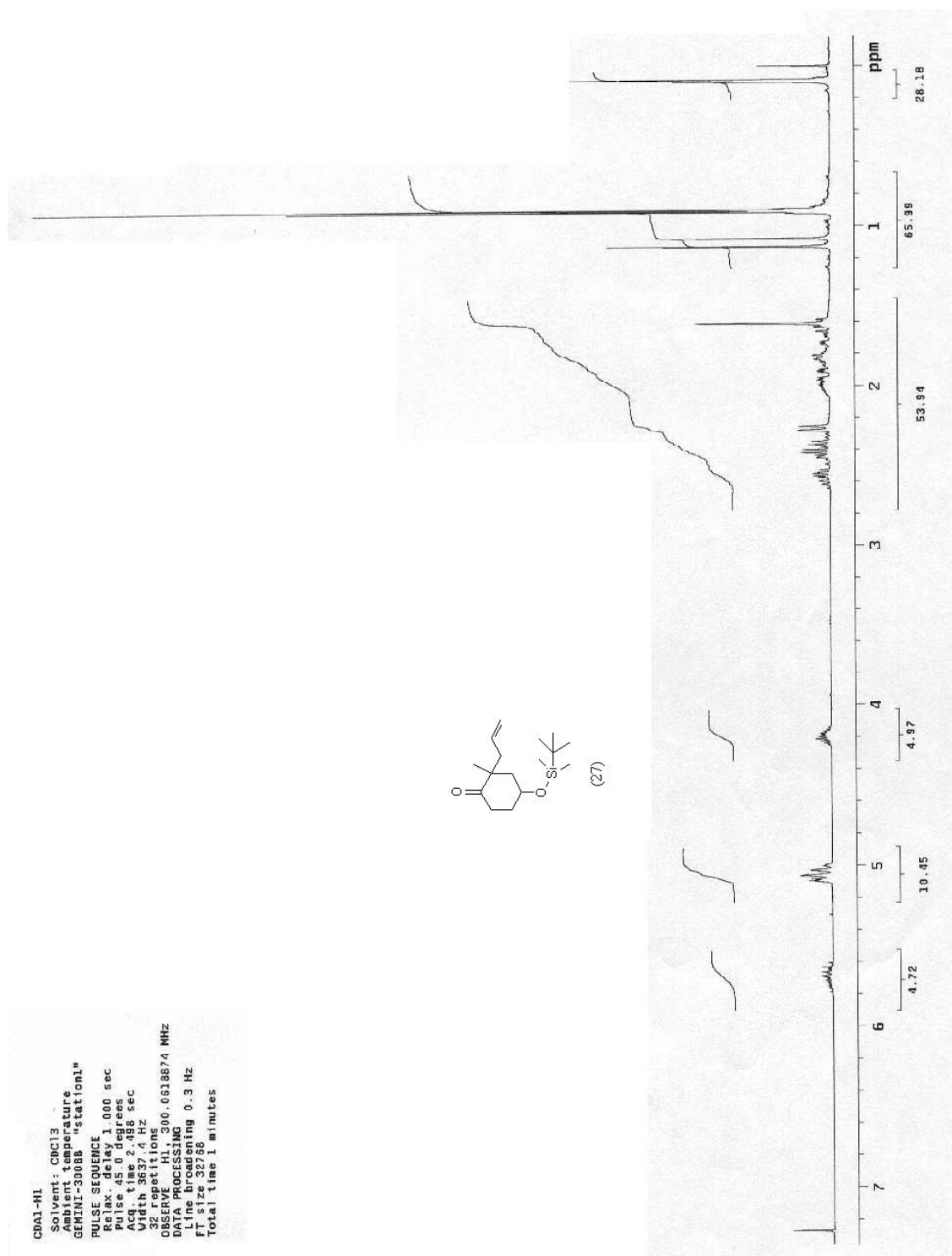
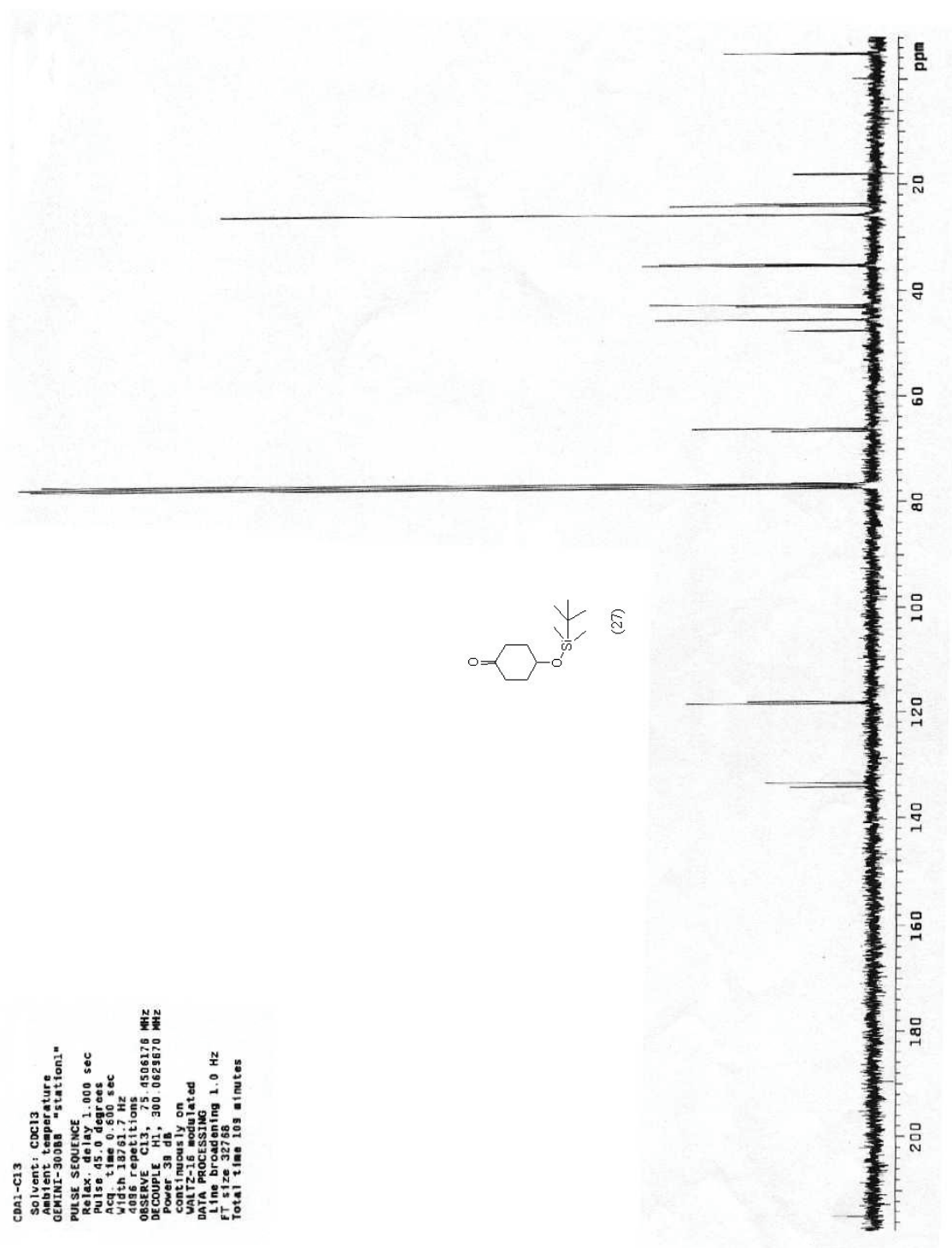
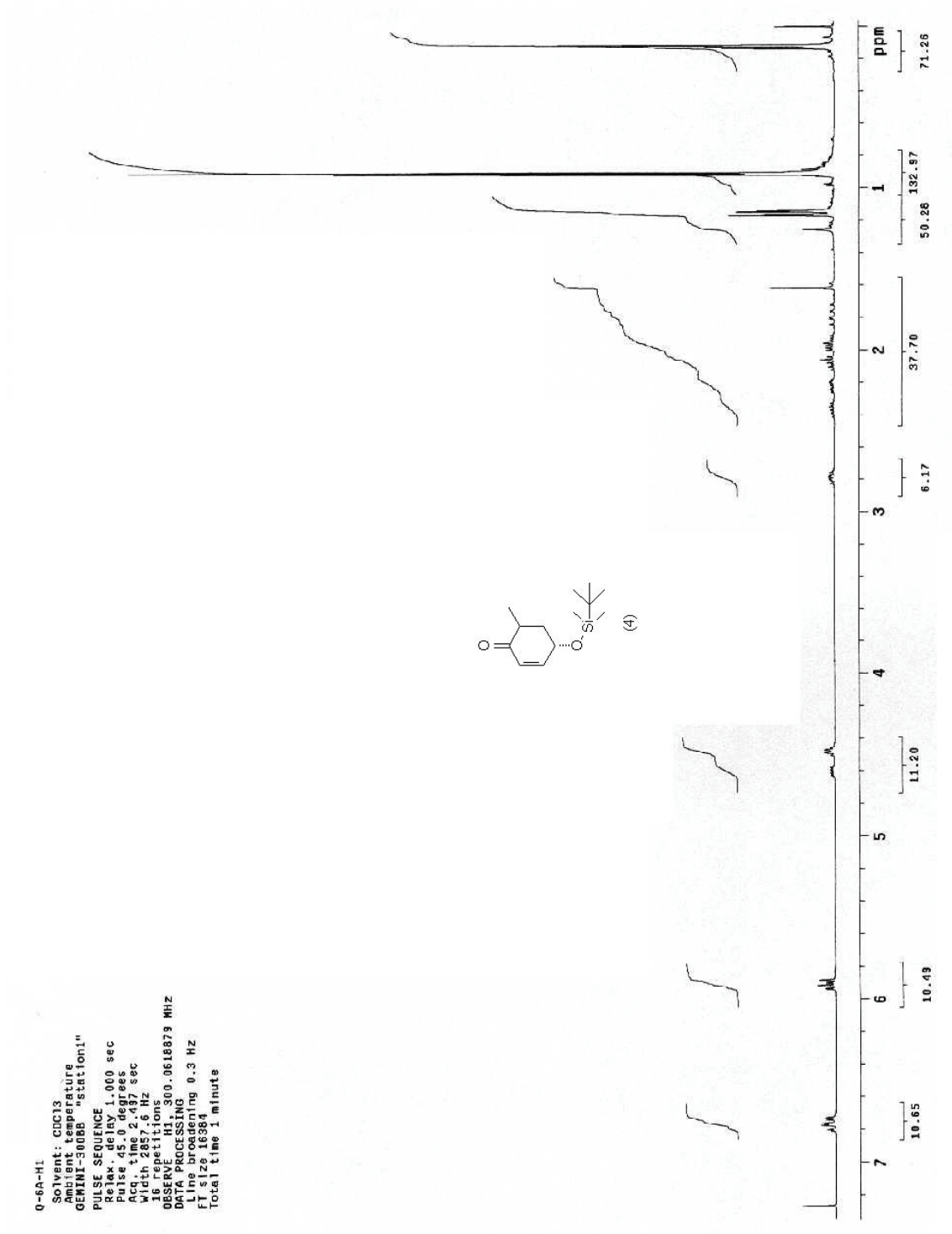


Figura 68: ROTA RACÊMICA-1 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (47)

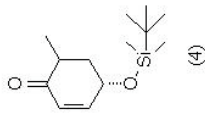
Figura 69: ROTA RACÊMICA-1 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (27)



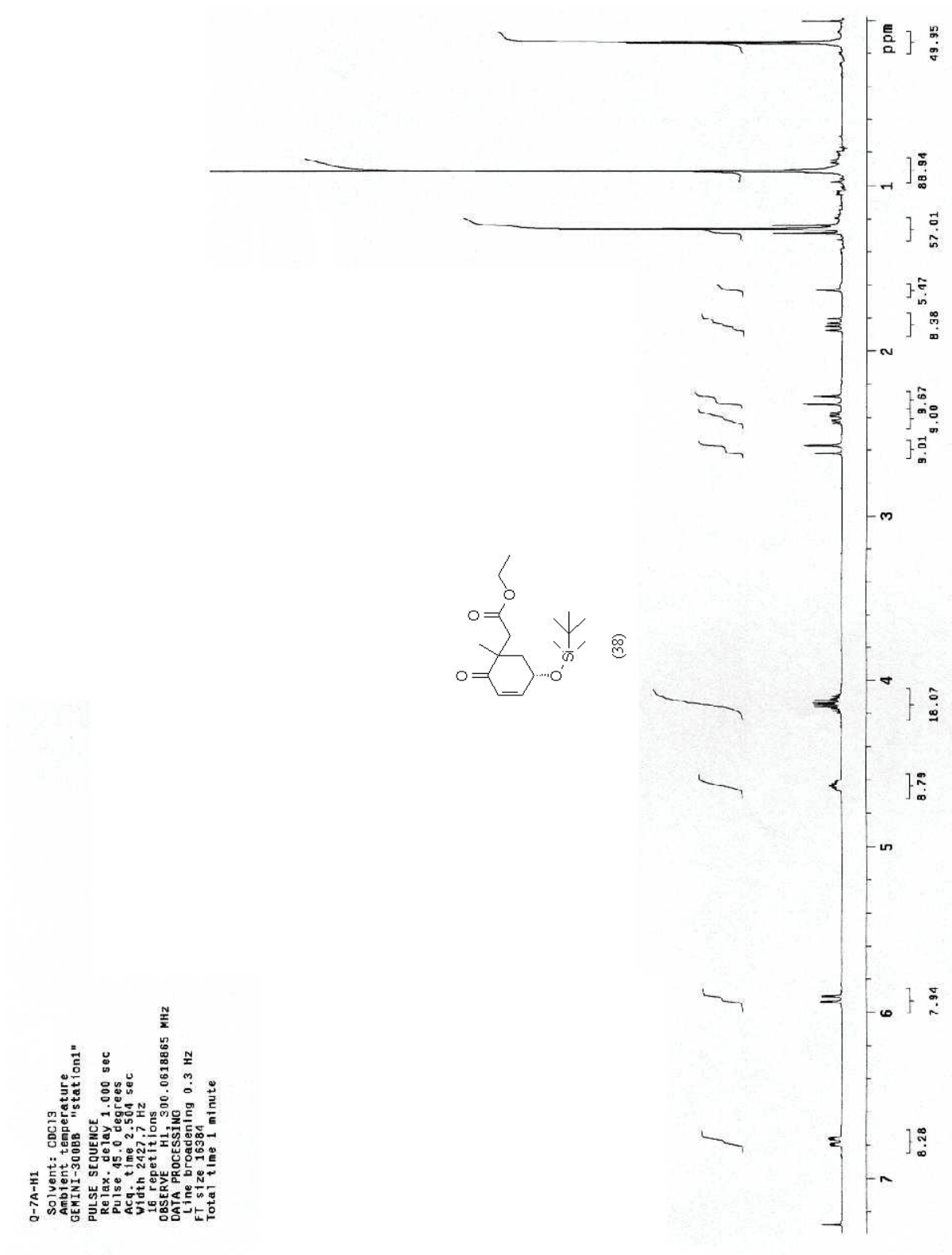
Figura 70: ROTA RACÊMICA-1 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (27)

Figura 71: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (4)





**Figura 72: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (4)**

Figura 73: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (38)

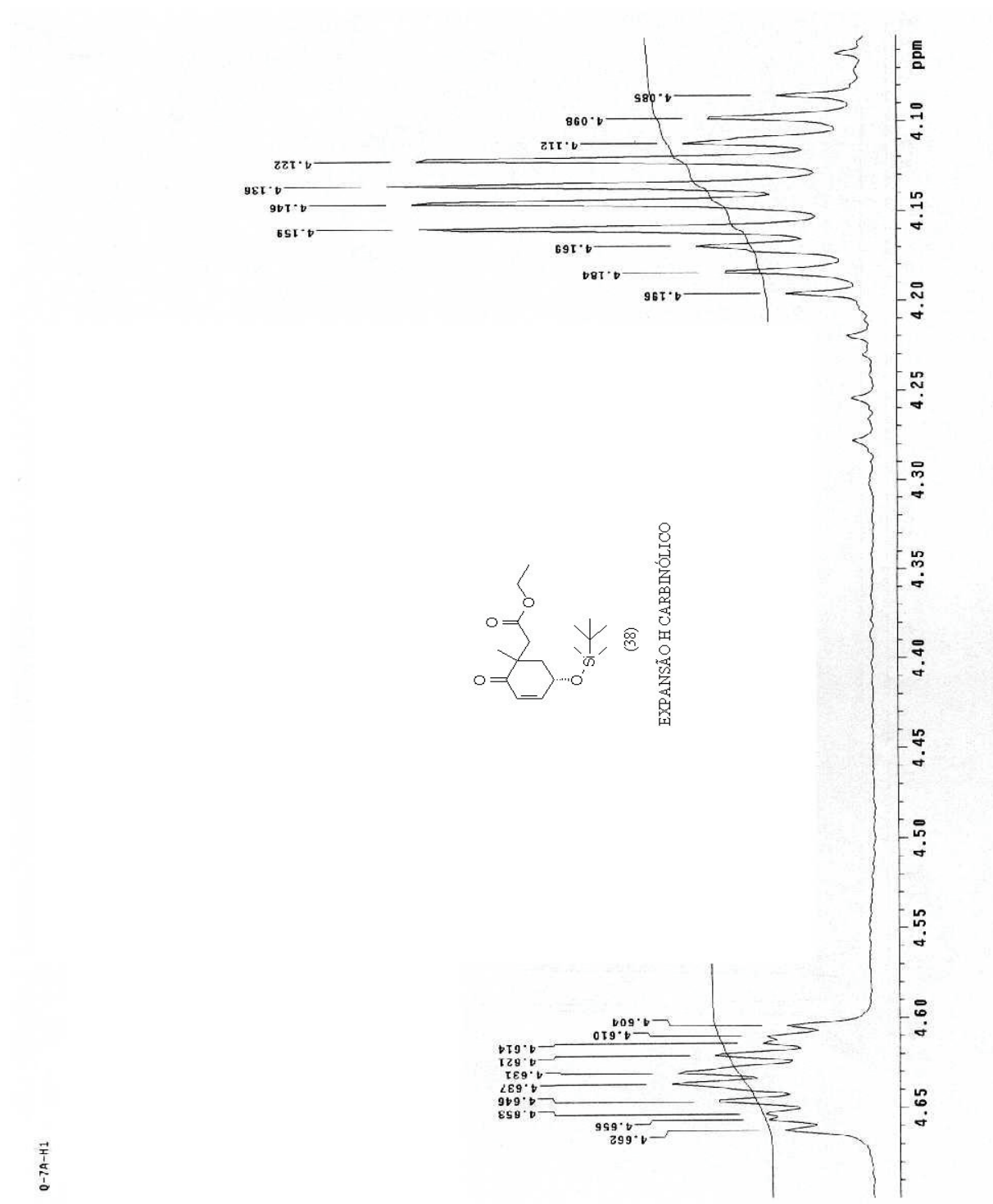


Figura 74: ROTA QUIRAL – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região da etoxila (4,08 a 4,20 ppm) e do hidrogênio carbinólico (4,60 a 4,67 ppm) do composto (38)

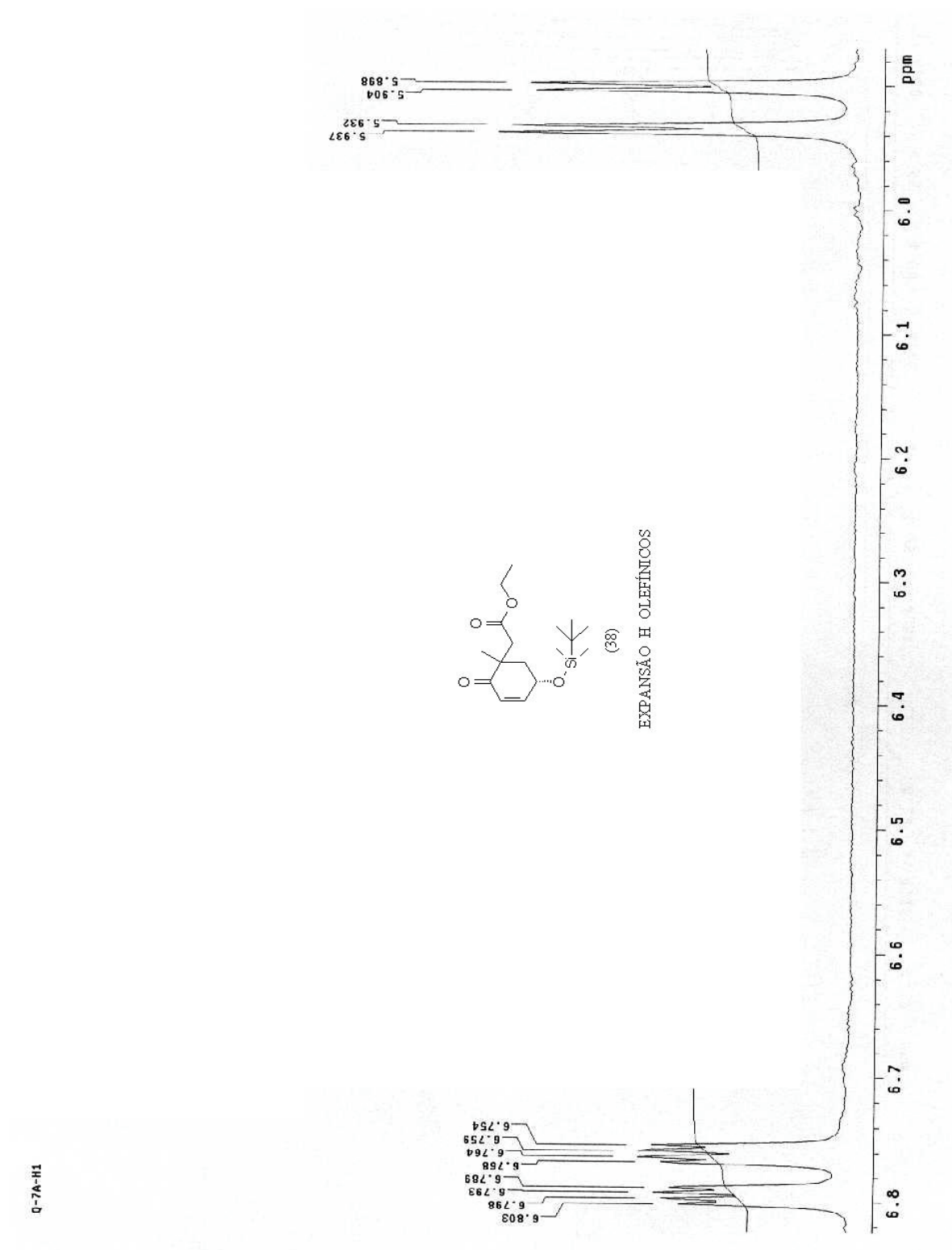
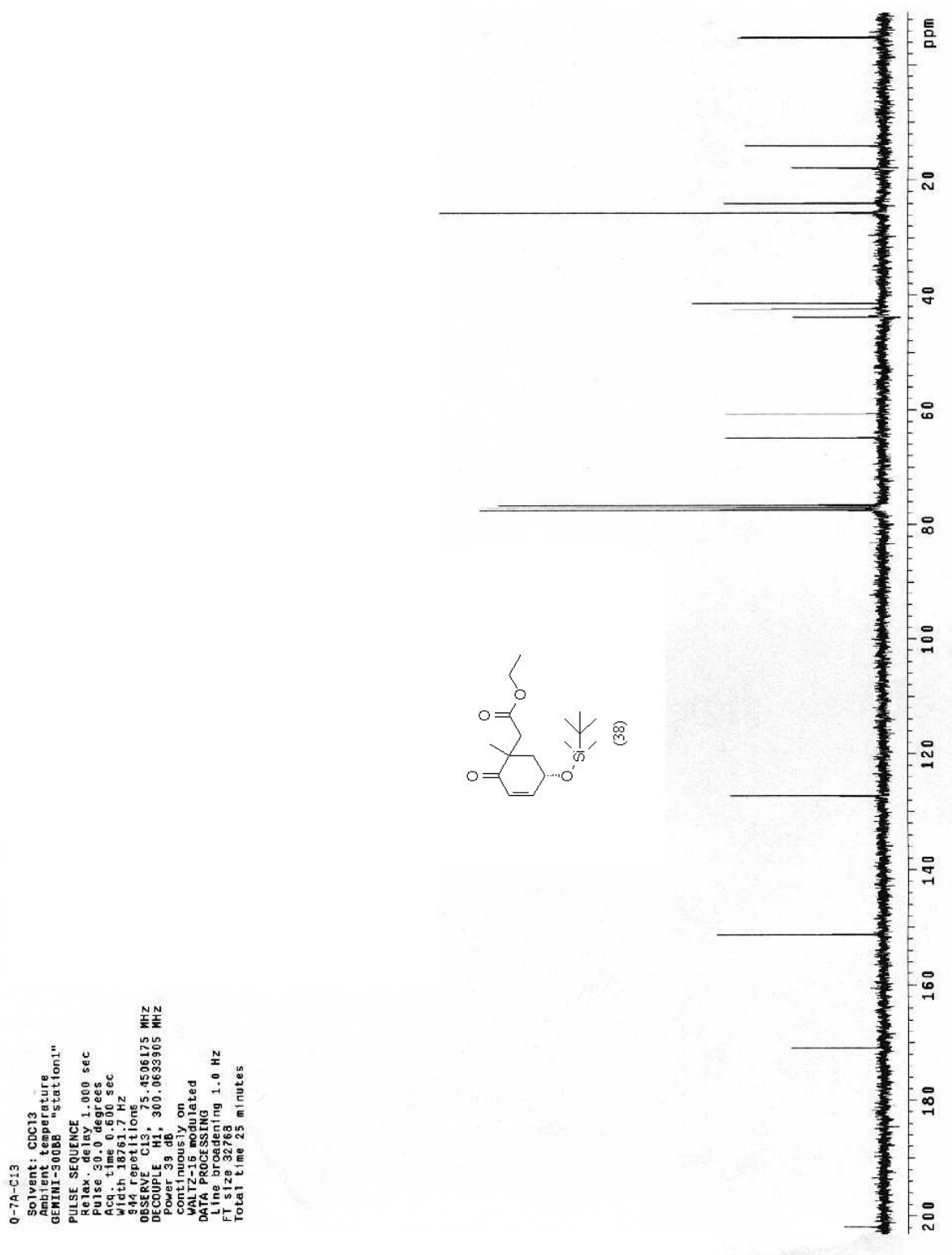
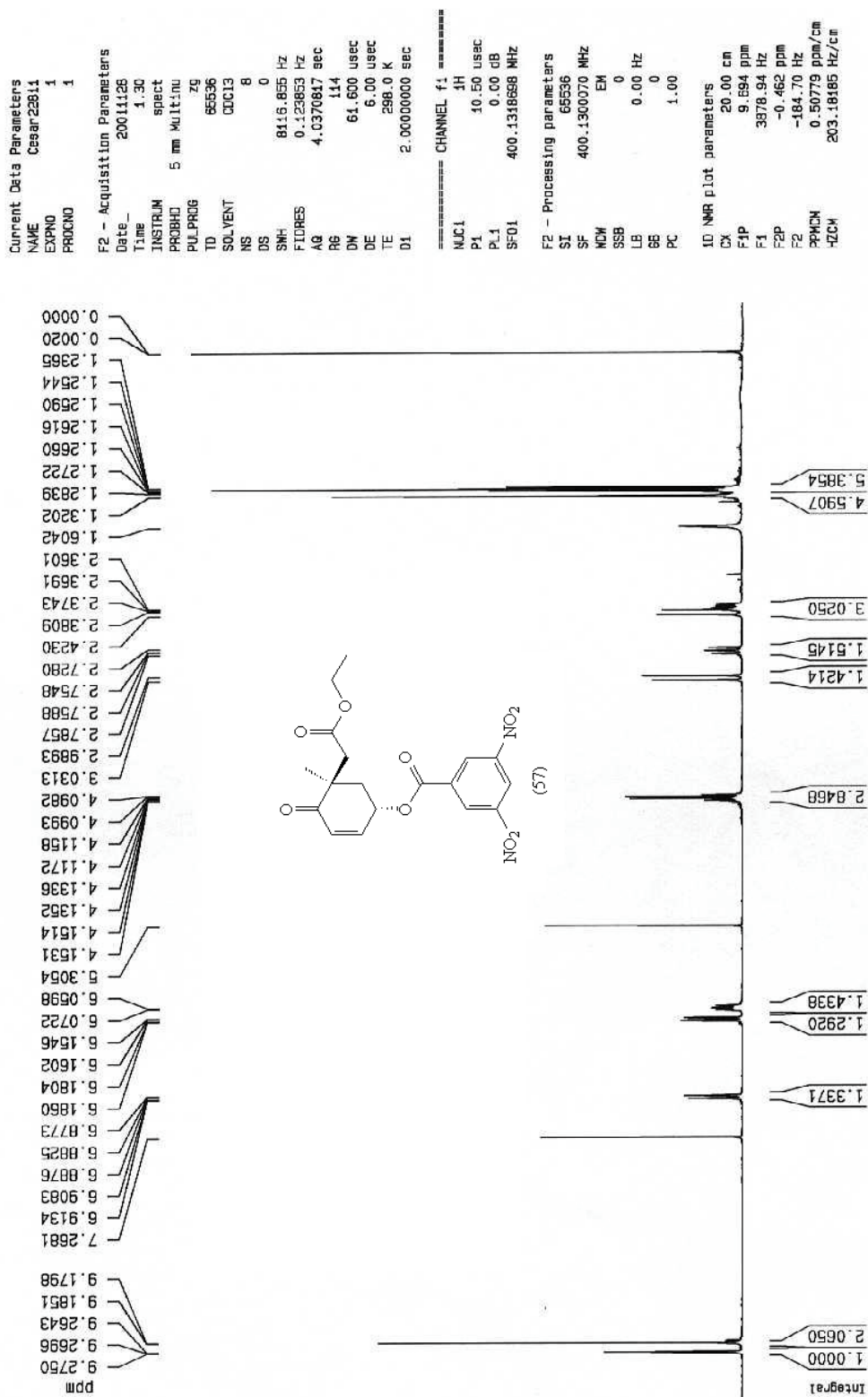


Figura 75: ROTA QUIRAL – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios olefínicos alfa-carbonila (5,92 ppm) e beta-carbonila (6,78 ppm) do composto (38)

Figura 76: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (38)

Figura 77: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto (57)

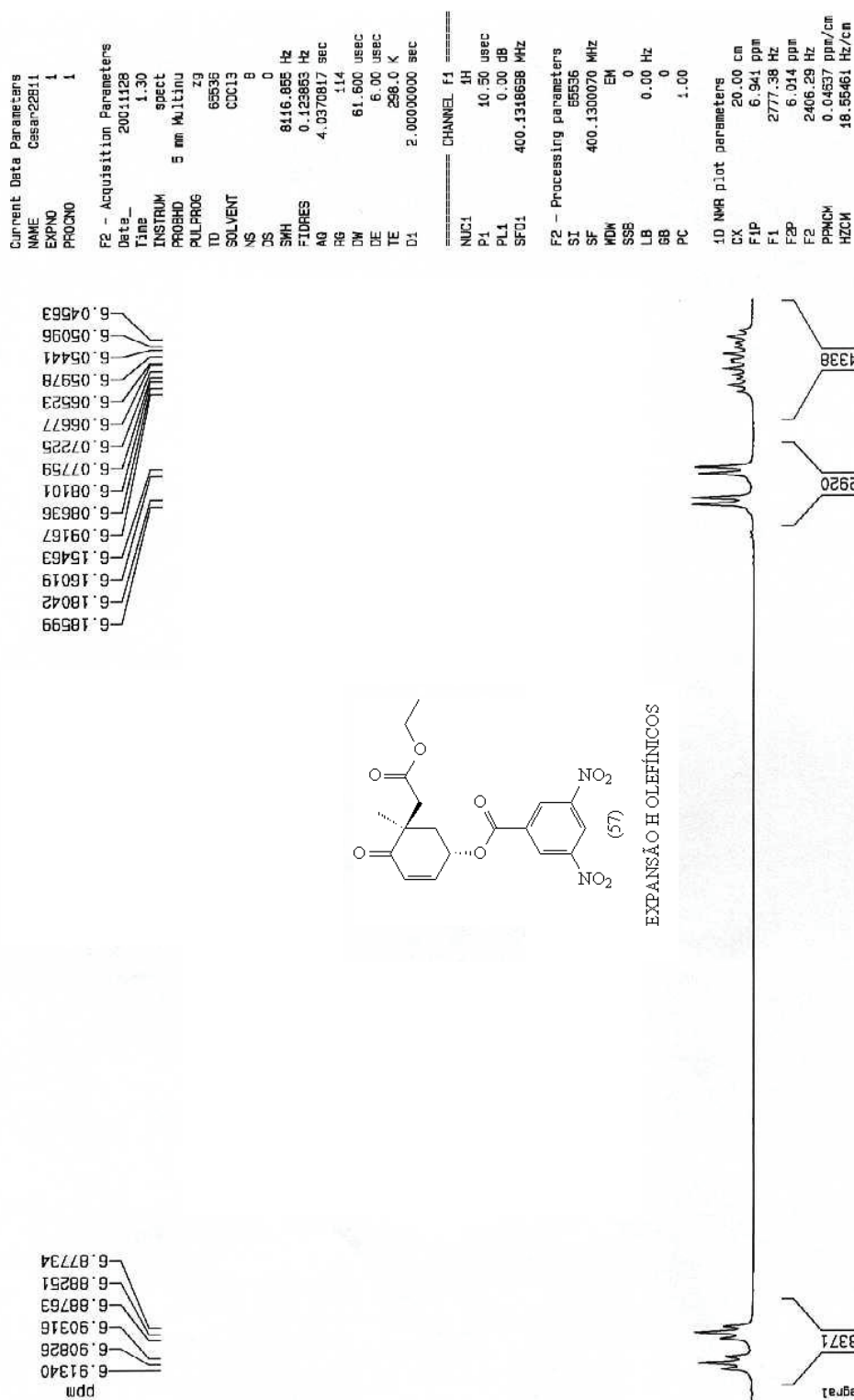
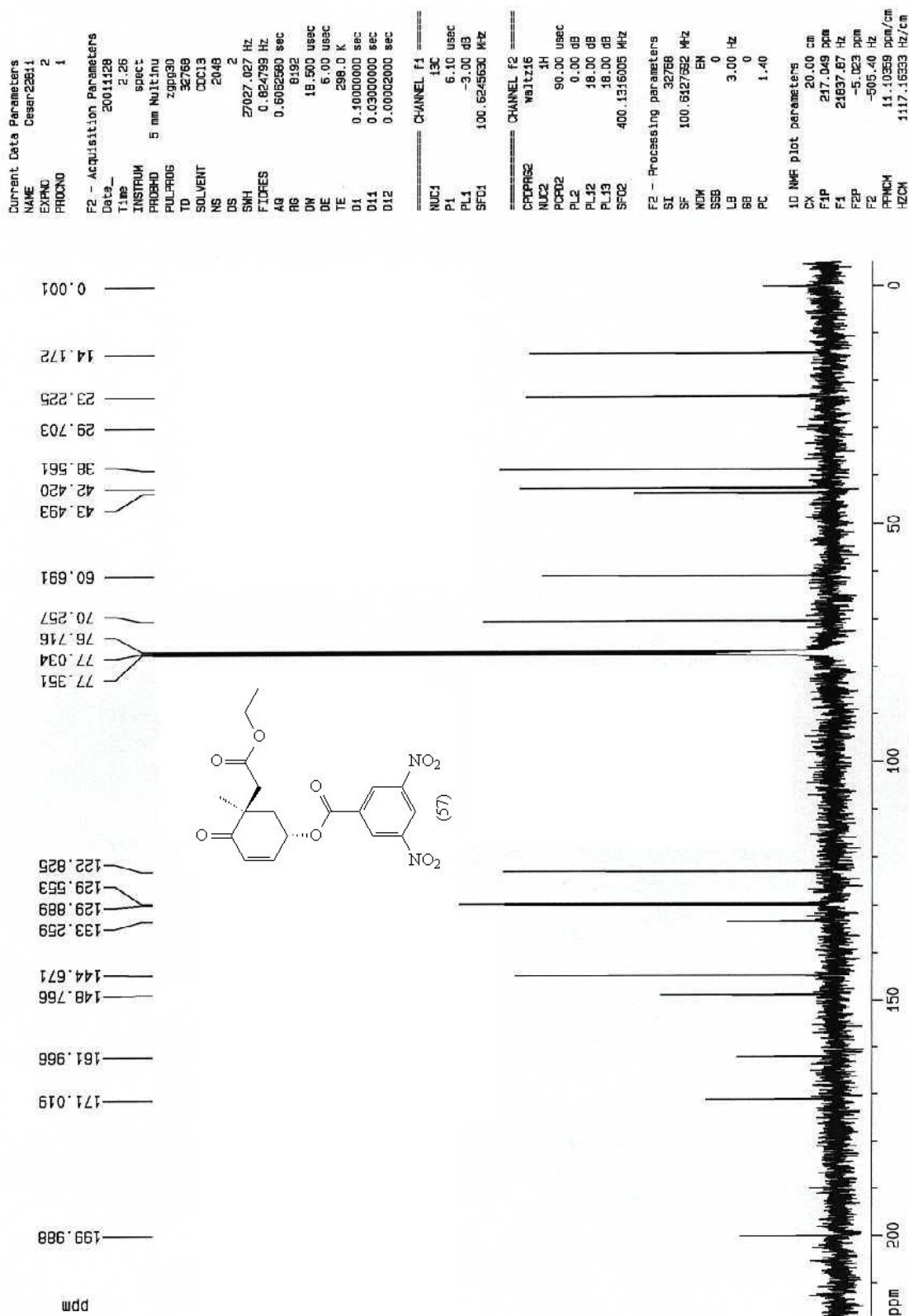


Figura 78: ROTA QUIRAL – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios olefínicos alfa-carbonila (6,17 ppm) e beta-carbonila (6,90 ppm) do composto (57)



Figura 79: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (57)



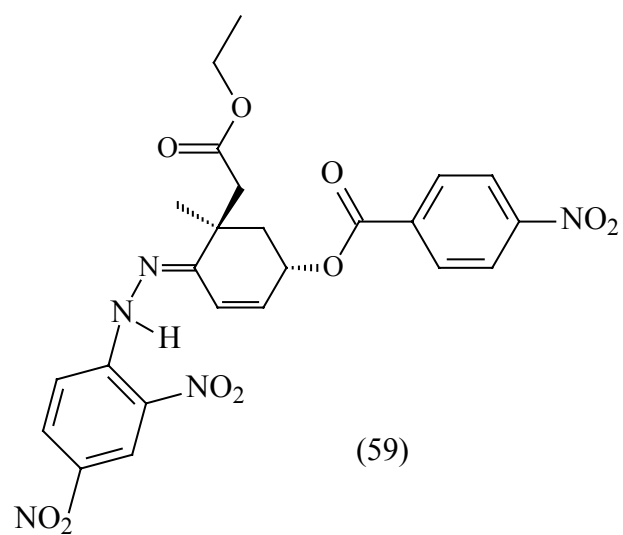
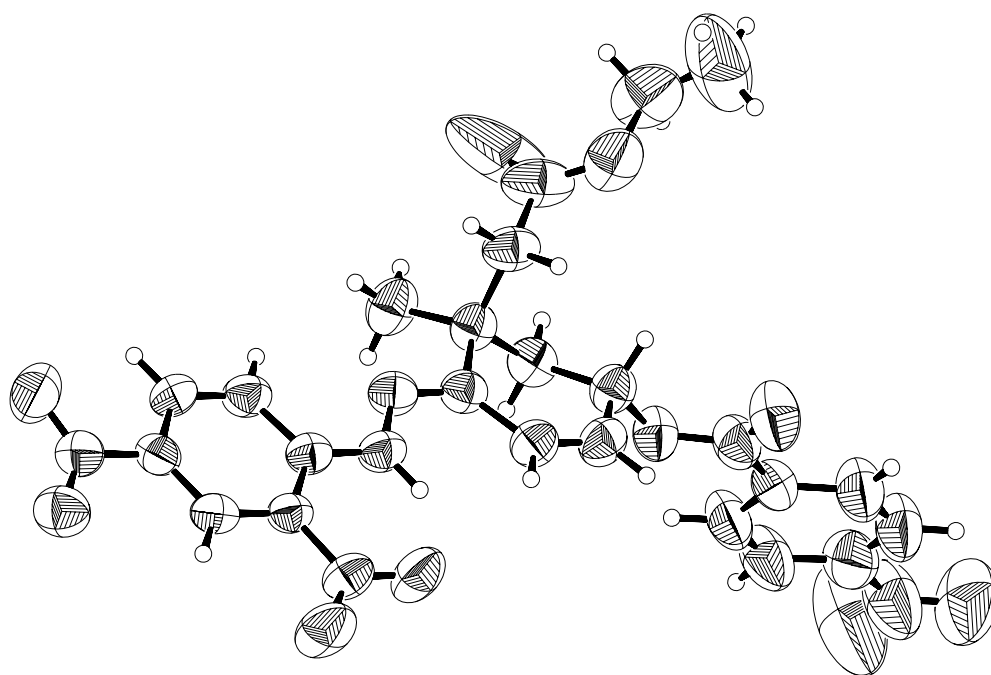
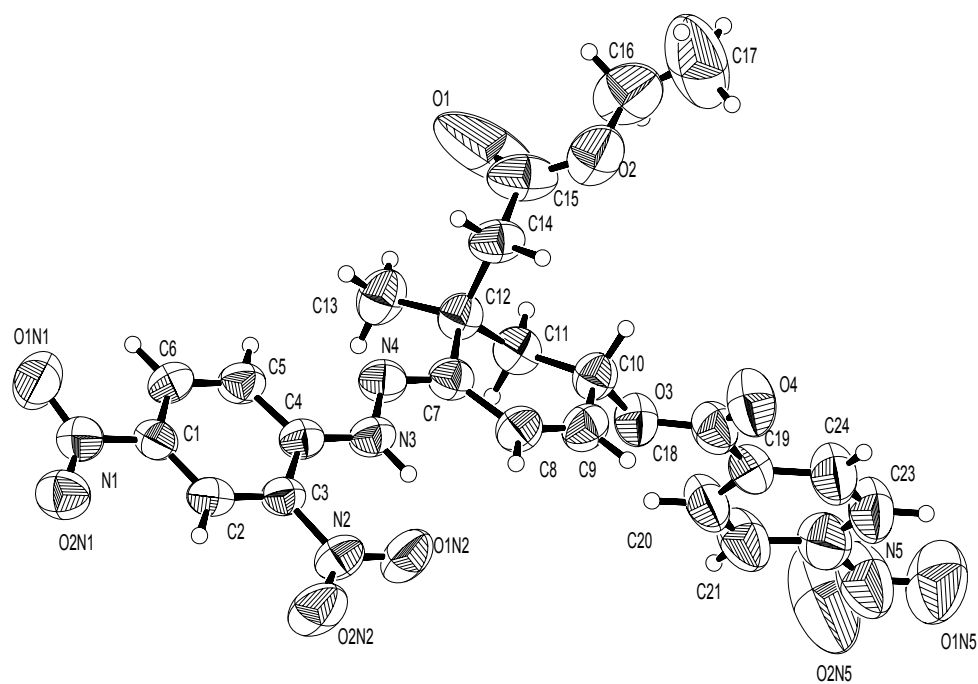


Figura 80: ROTA QUIRAL - Difratoograma de Raios-X e estrutura do derivado sólido (59)



**Figura 81: ROTA QUIRAL - Difratoograma de Raios-X do derivado sólido (59) com a representação dos átomos**

hidroxiéster metílico anti  
cesar

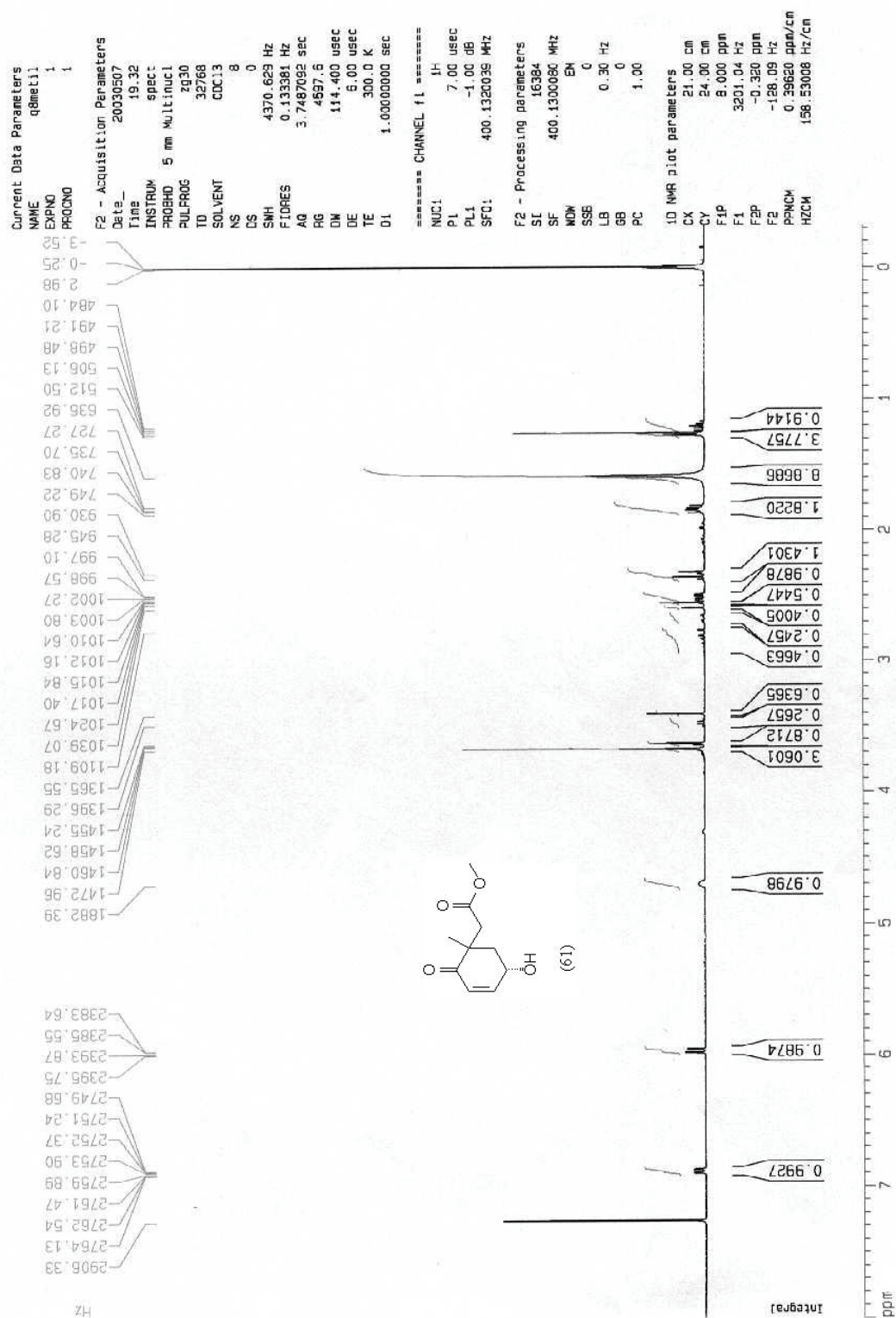


Figura 82: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (61)

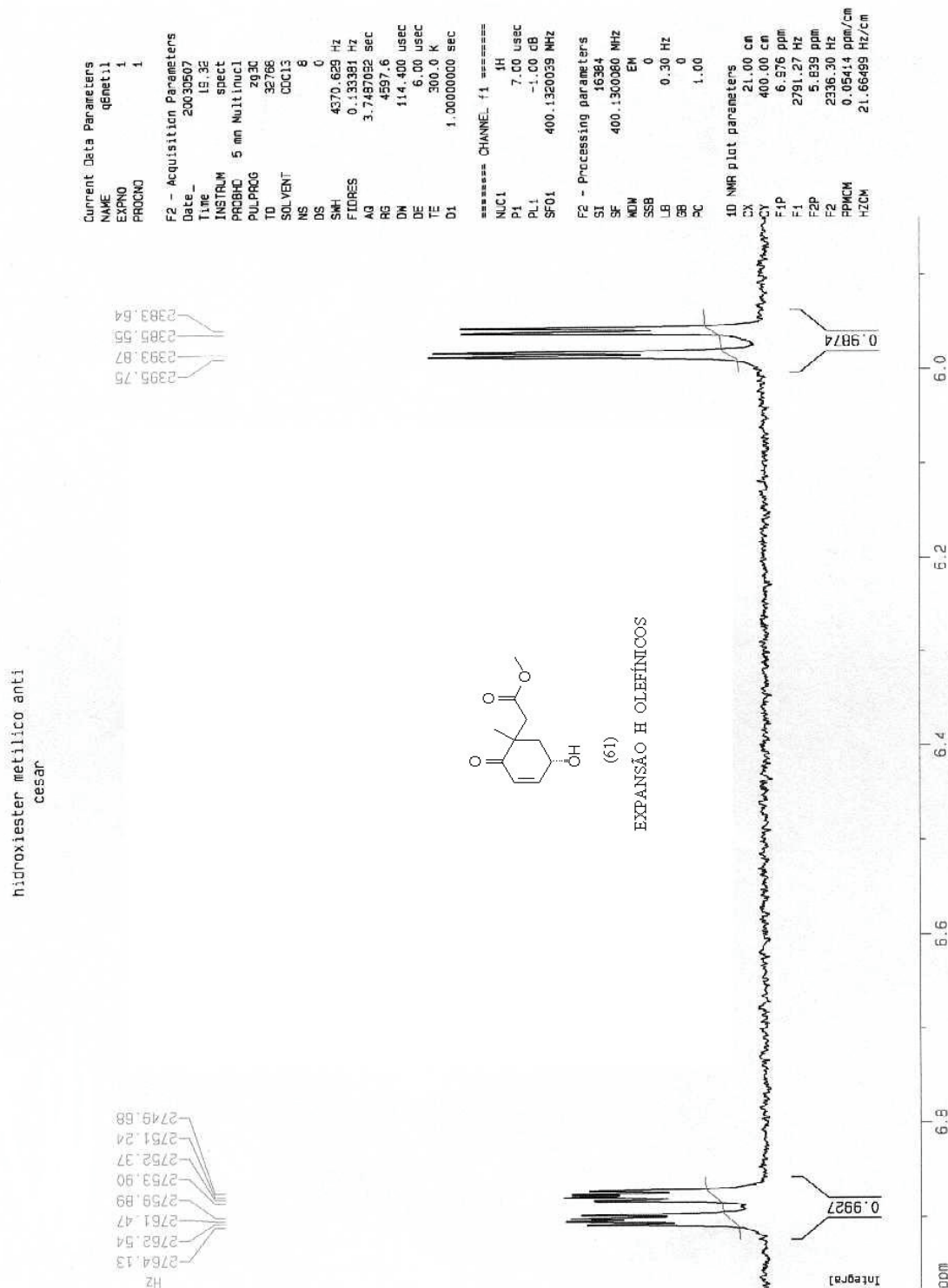
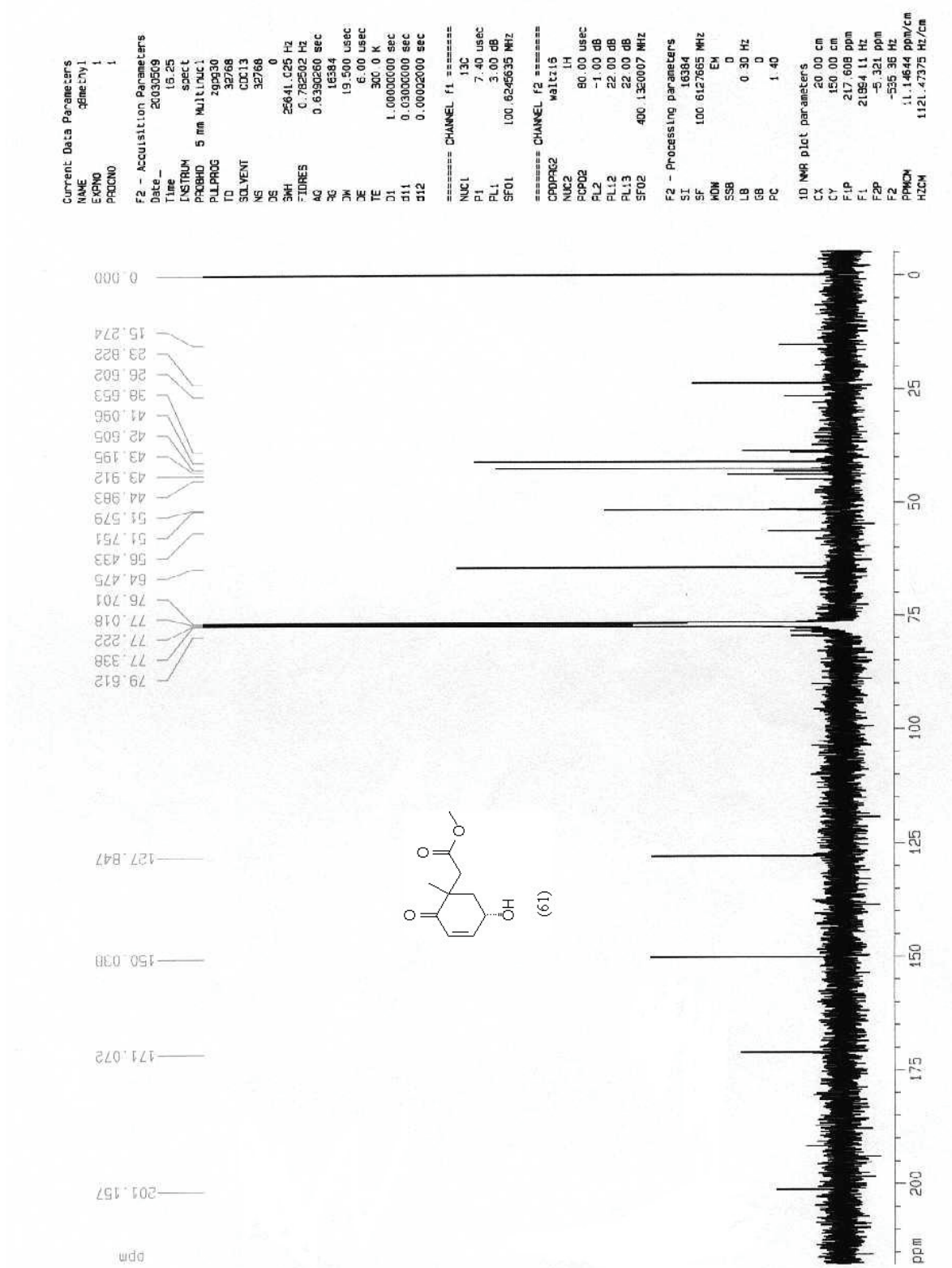


Figura 83: ROTA QUIRAL – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios olefínicos alfa-carbonila (5,97 ppm) e beta-carbonila (6,89 ppm) do composto (61)

Figura 84: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (61)

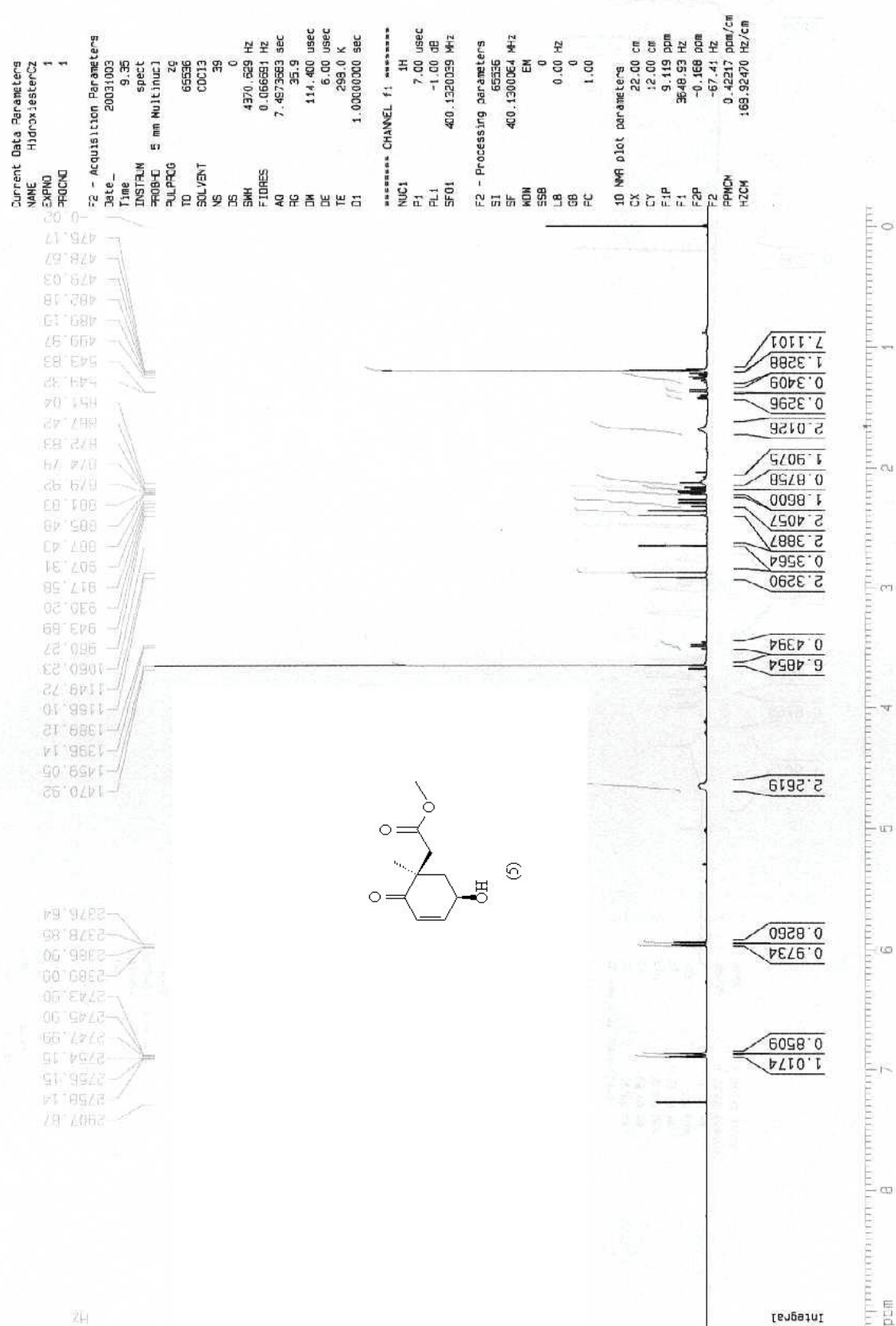


Figura 85: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (5): hidróxi éster metílico após inversão do centro estereogênico na hidroxila

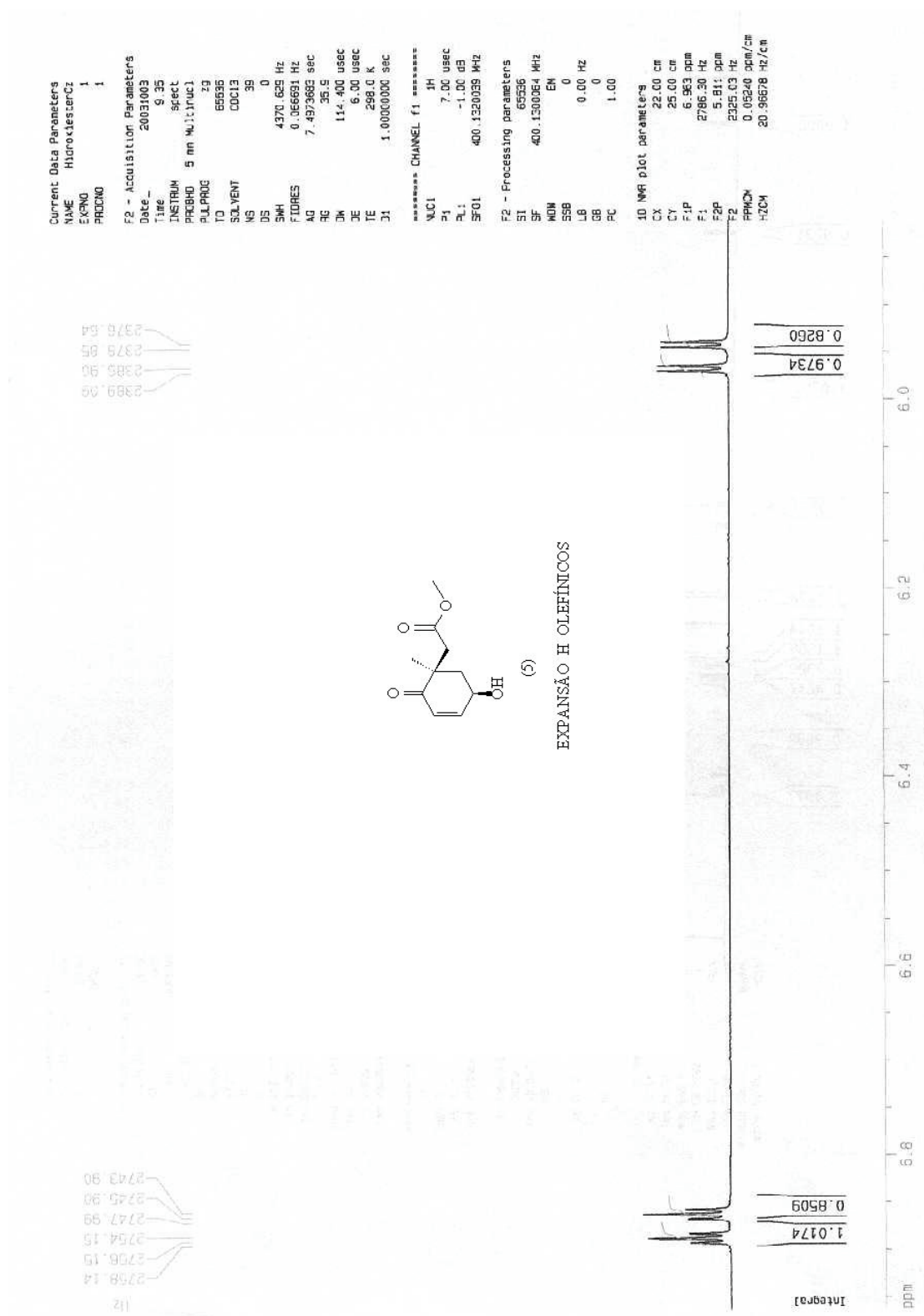
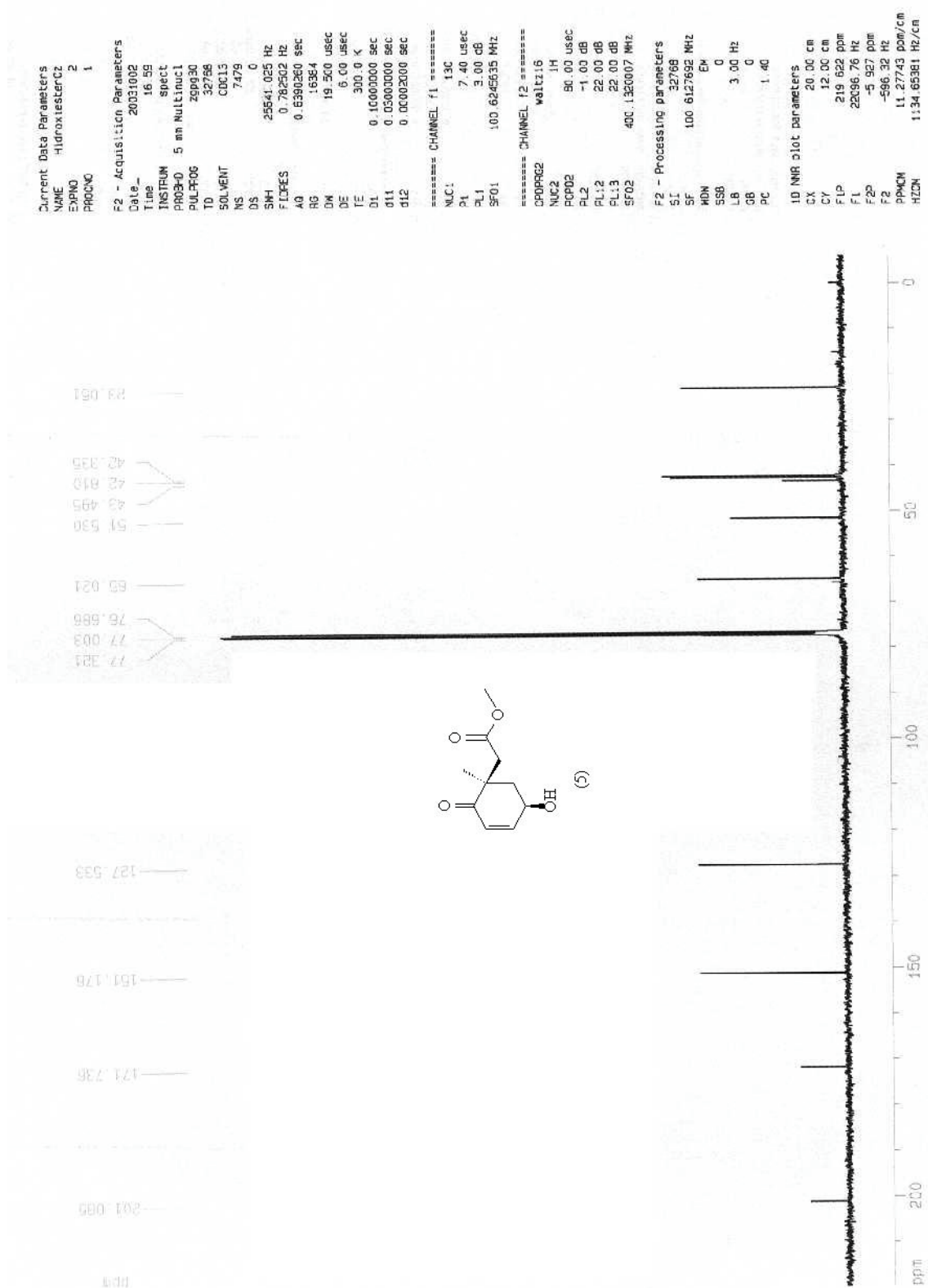
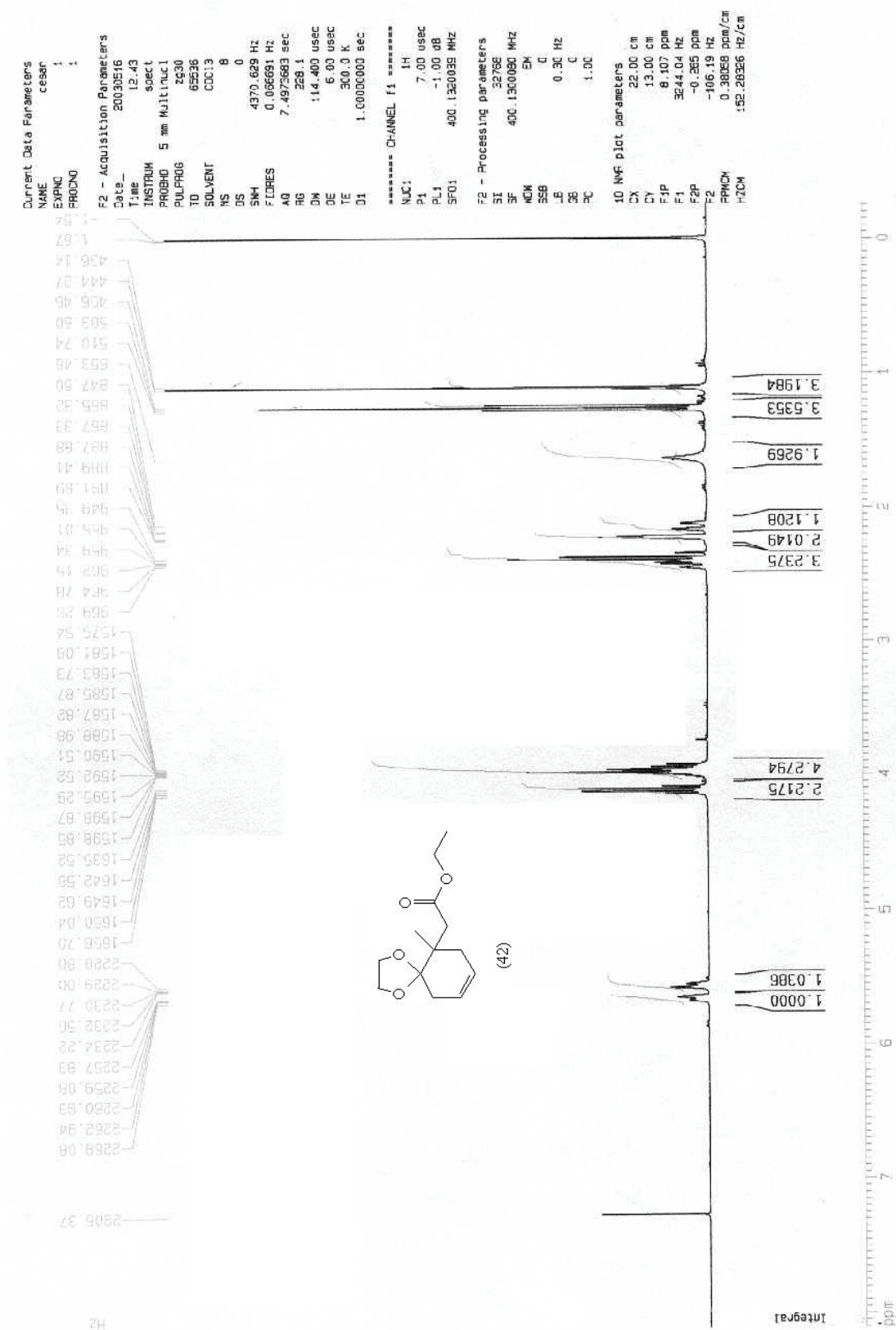


Figura 86: ROTA QUIRAL – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios olefínicos alfa-carbonila (5,96 ppm) e beta-carbonila (6,88 ppm) do composto (5)



Figura 87: ROTA QUIRAL - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (5)



Figura 88: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto (42)

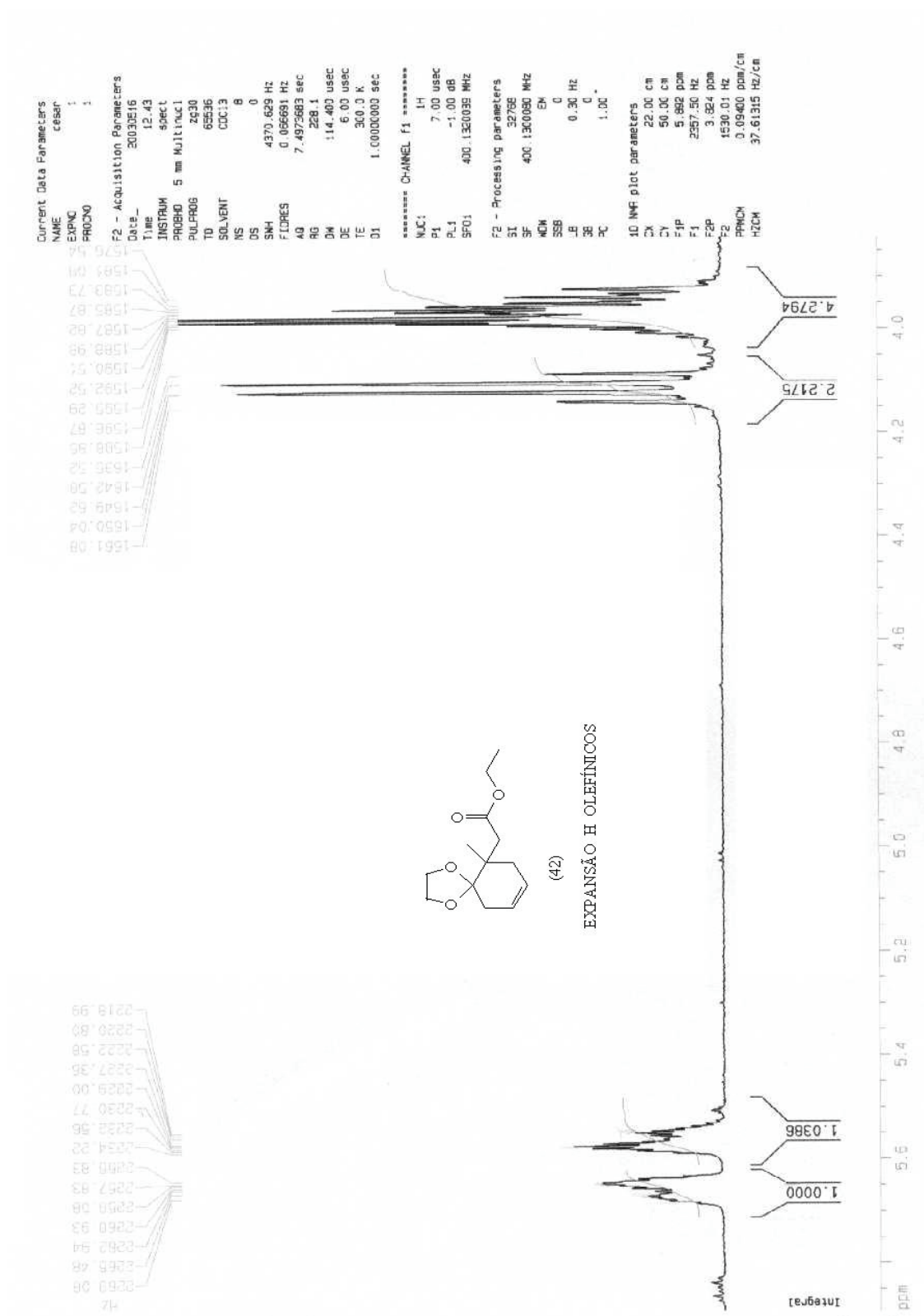
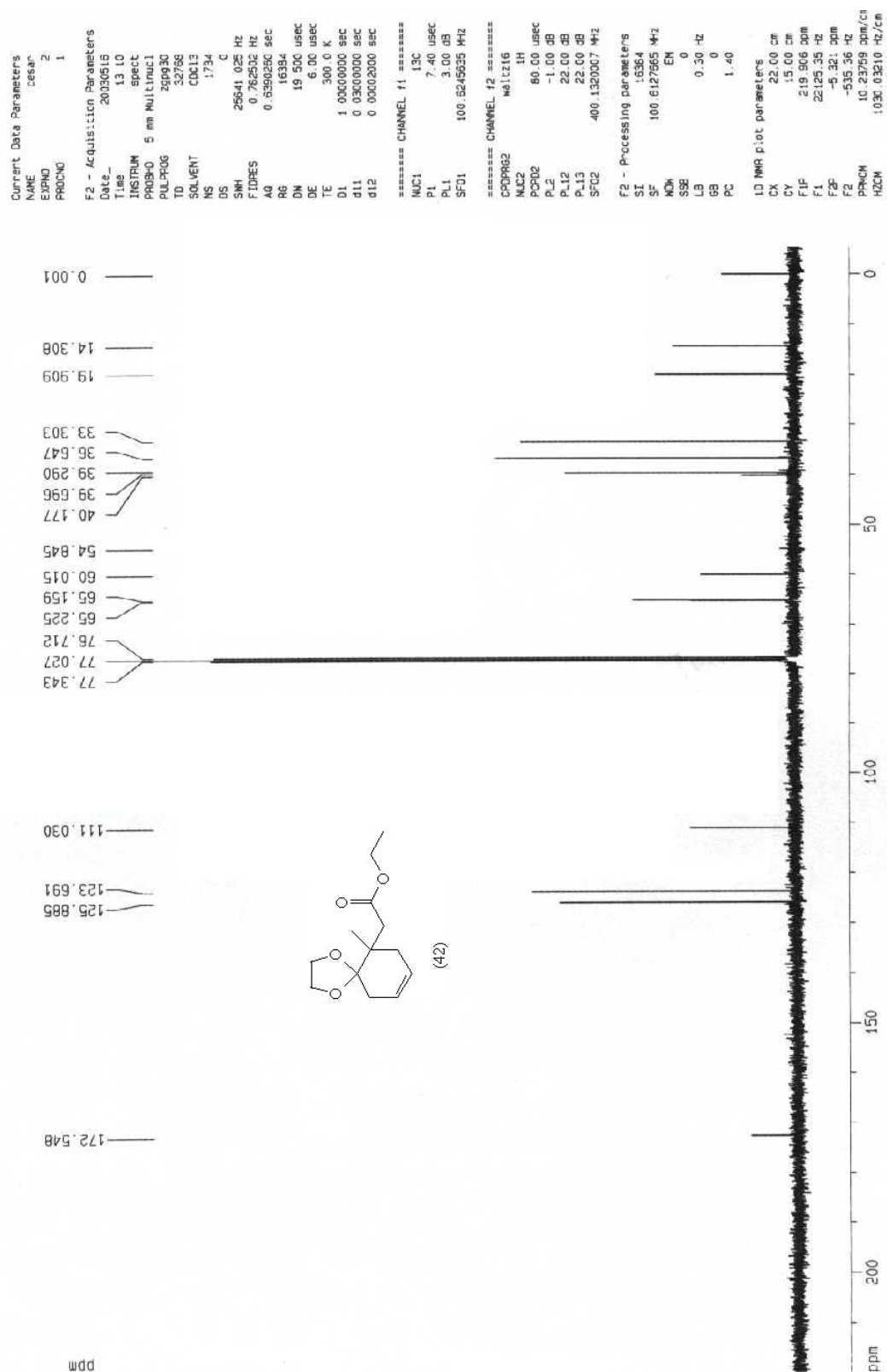
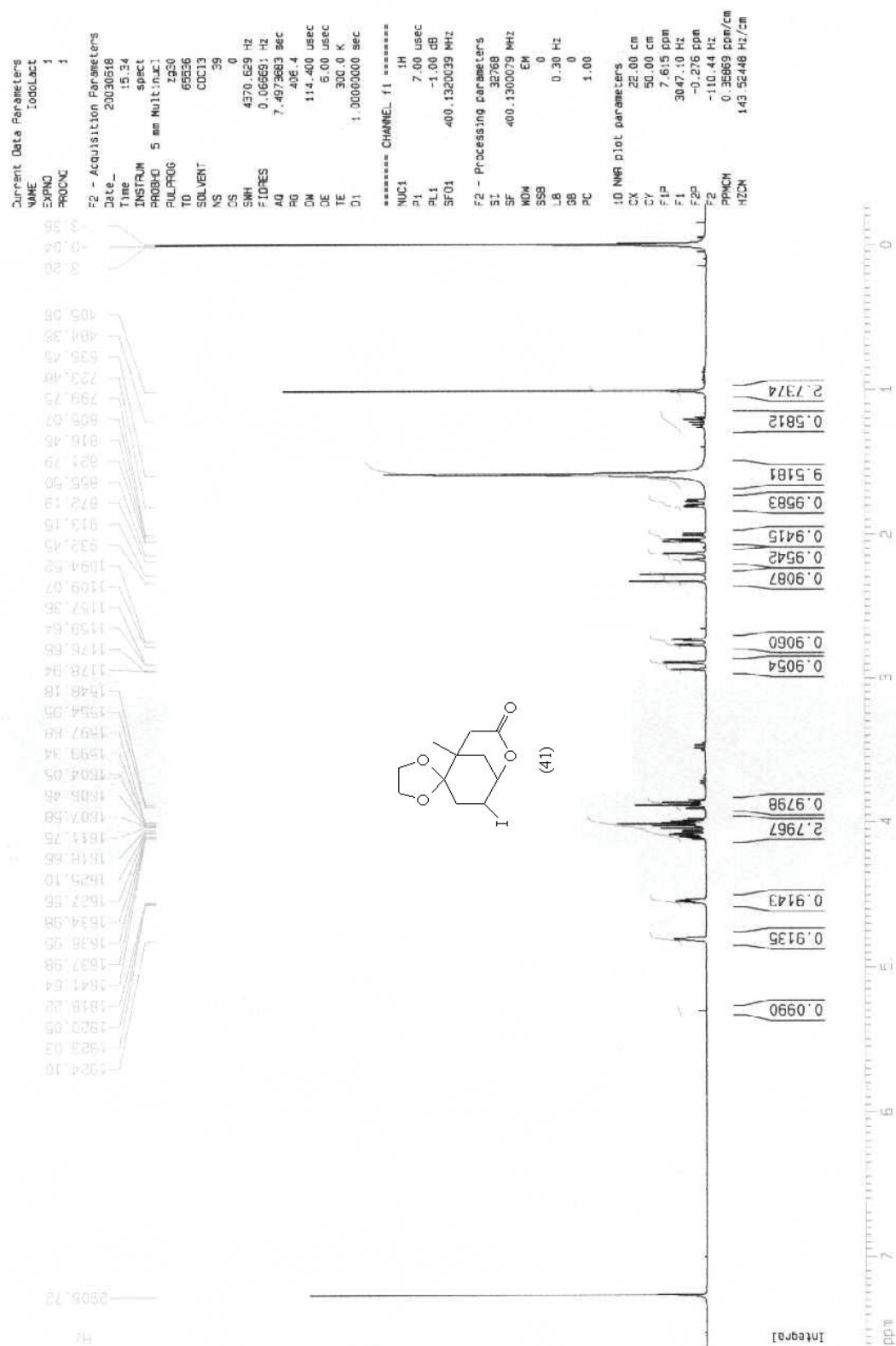


Figura 89: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios olefínicos beta-carbonila (5,55-5,59 ppm) e gama-carbonila (5,64-5,67 ppm) do composto (42)

Figura 90: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto (42)

Figura 91: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (41)

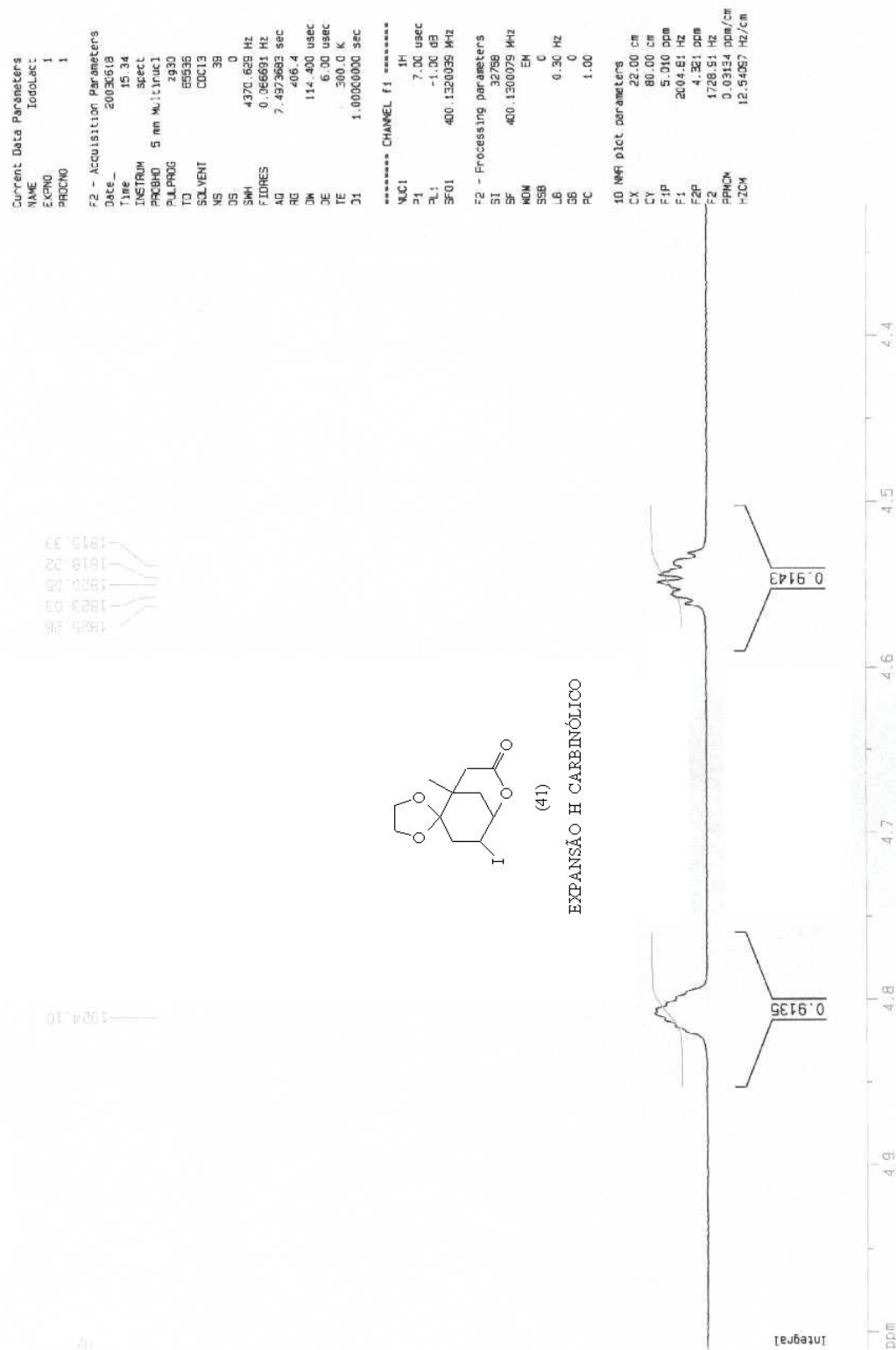
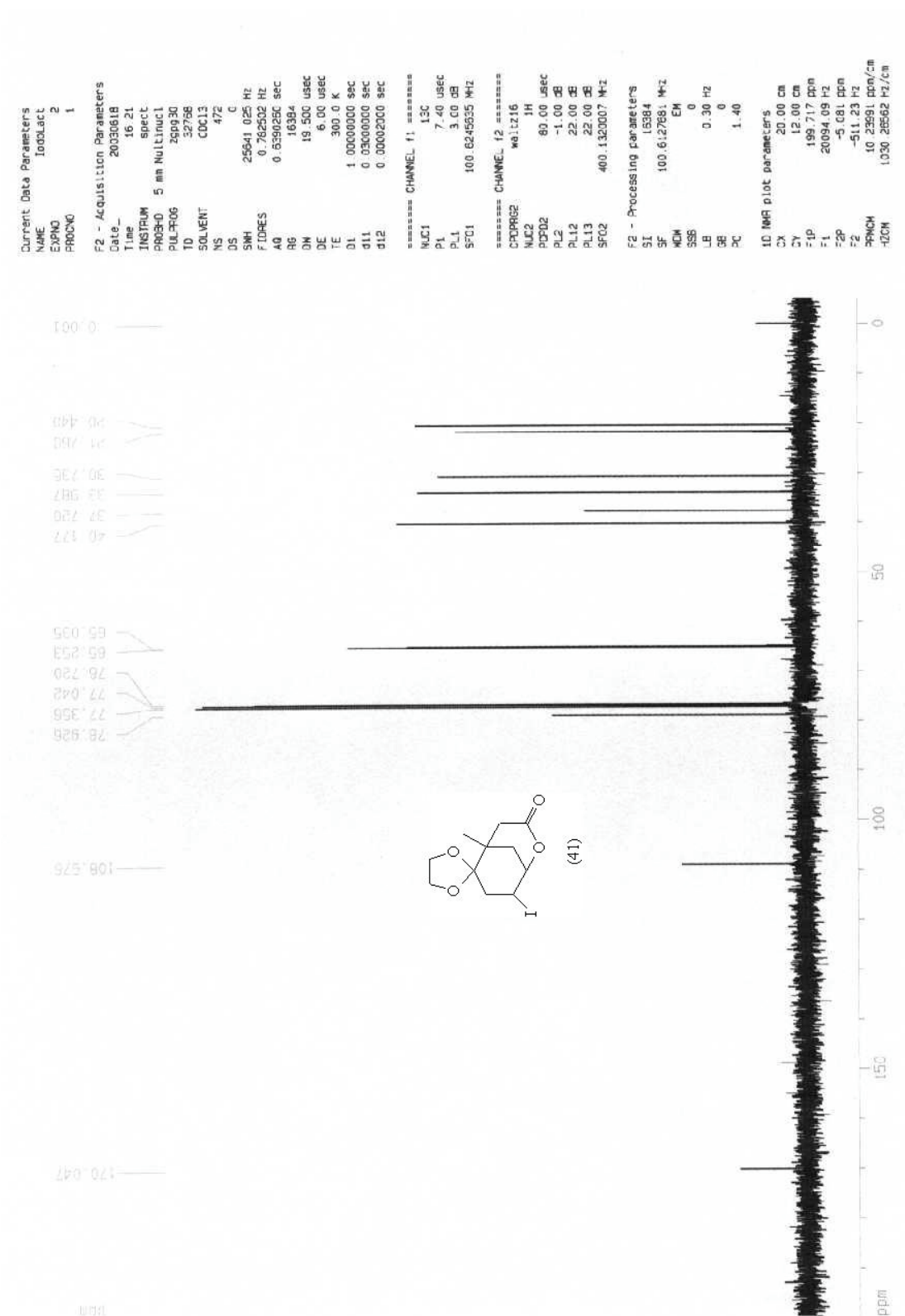
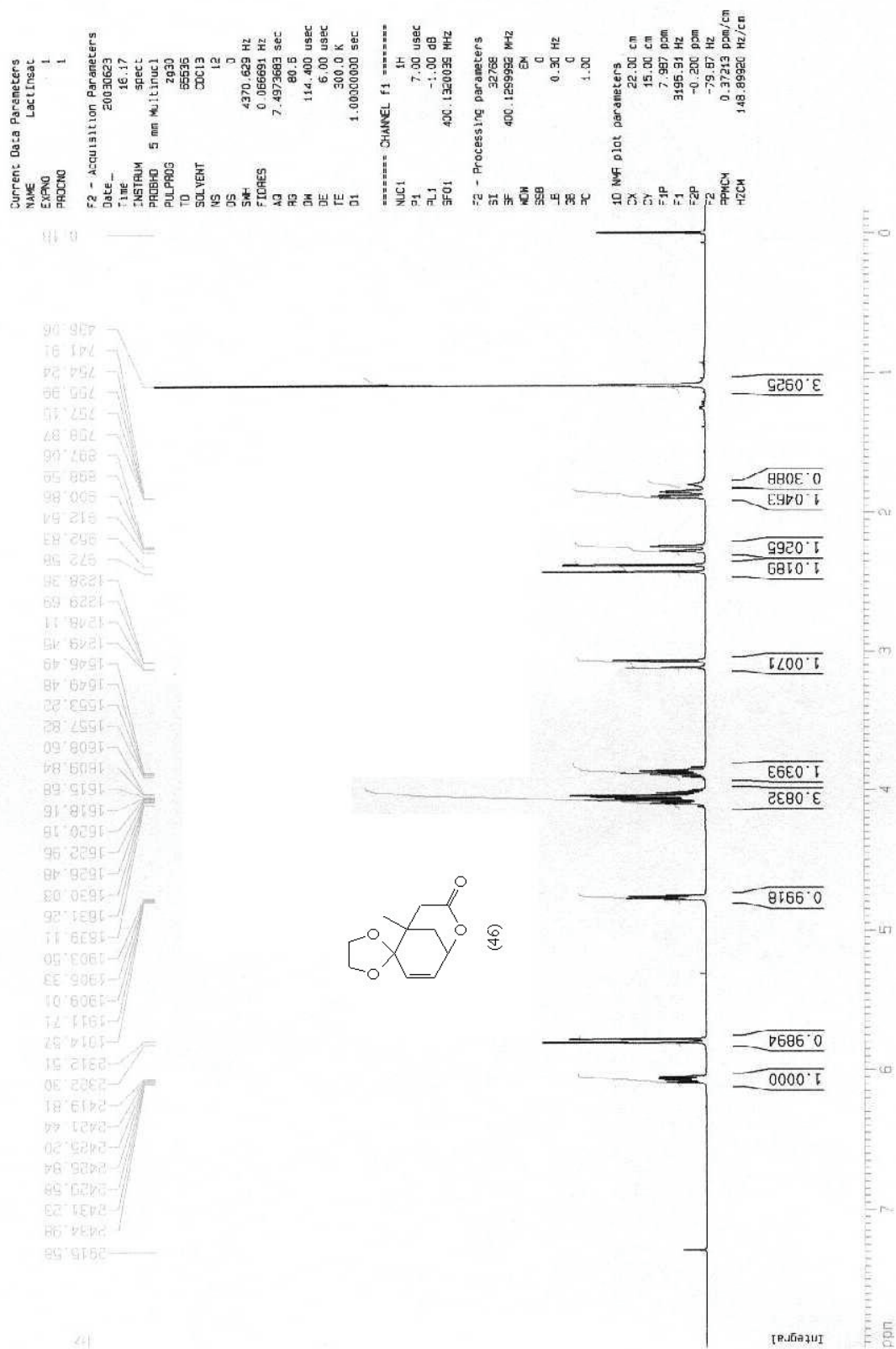


Figura 92: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios geminal ao iodo (4,54-4,56 ppm) e carbinólico (4,78-4,72 ppm) do composto (41)

Figura 93: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (41)



Figura 94: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (46)

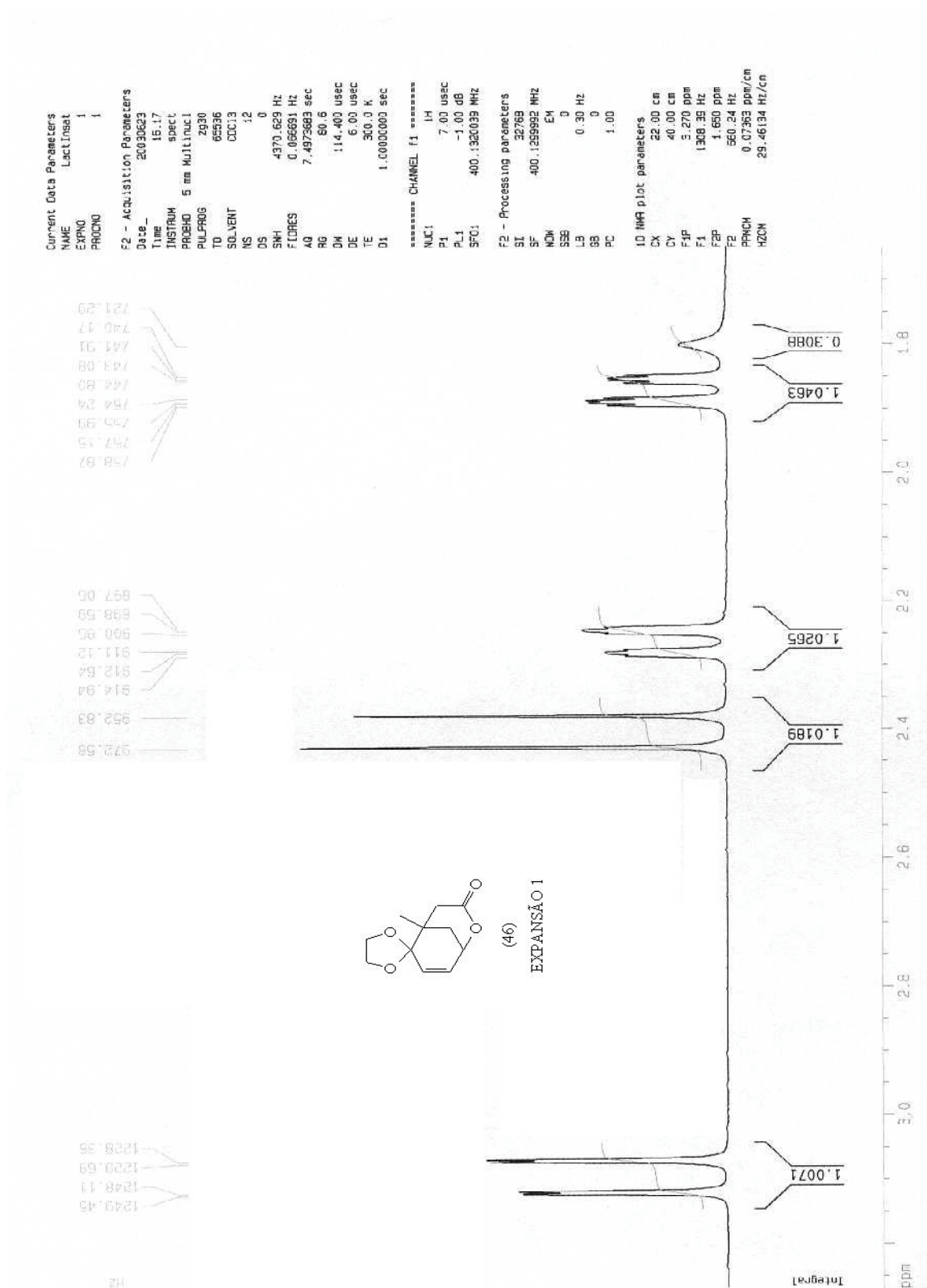


Figura 95: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios metilênicos lactônicos com um dubleto em 2,41 ppm e um duplo dubleto em 3,10 ppm do composto (46)



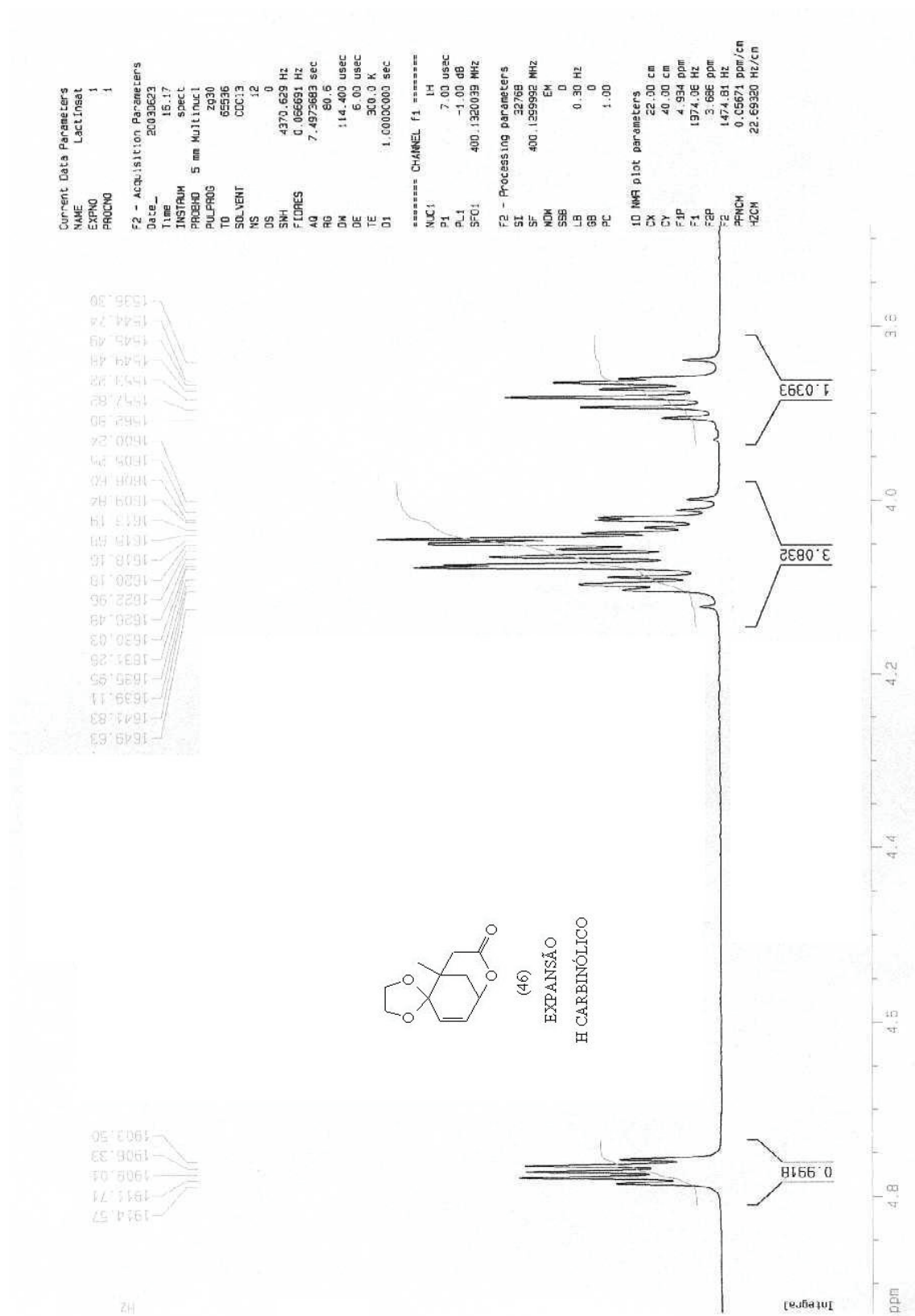


Figura 96: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região do hidrogênio carbinólico (4,76-4,7 ppm) do composto (46)

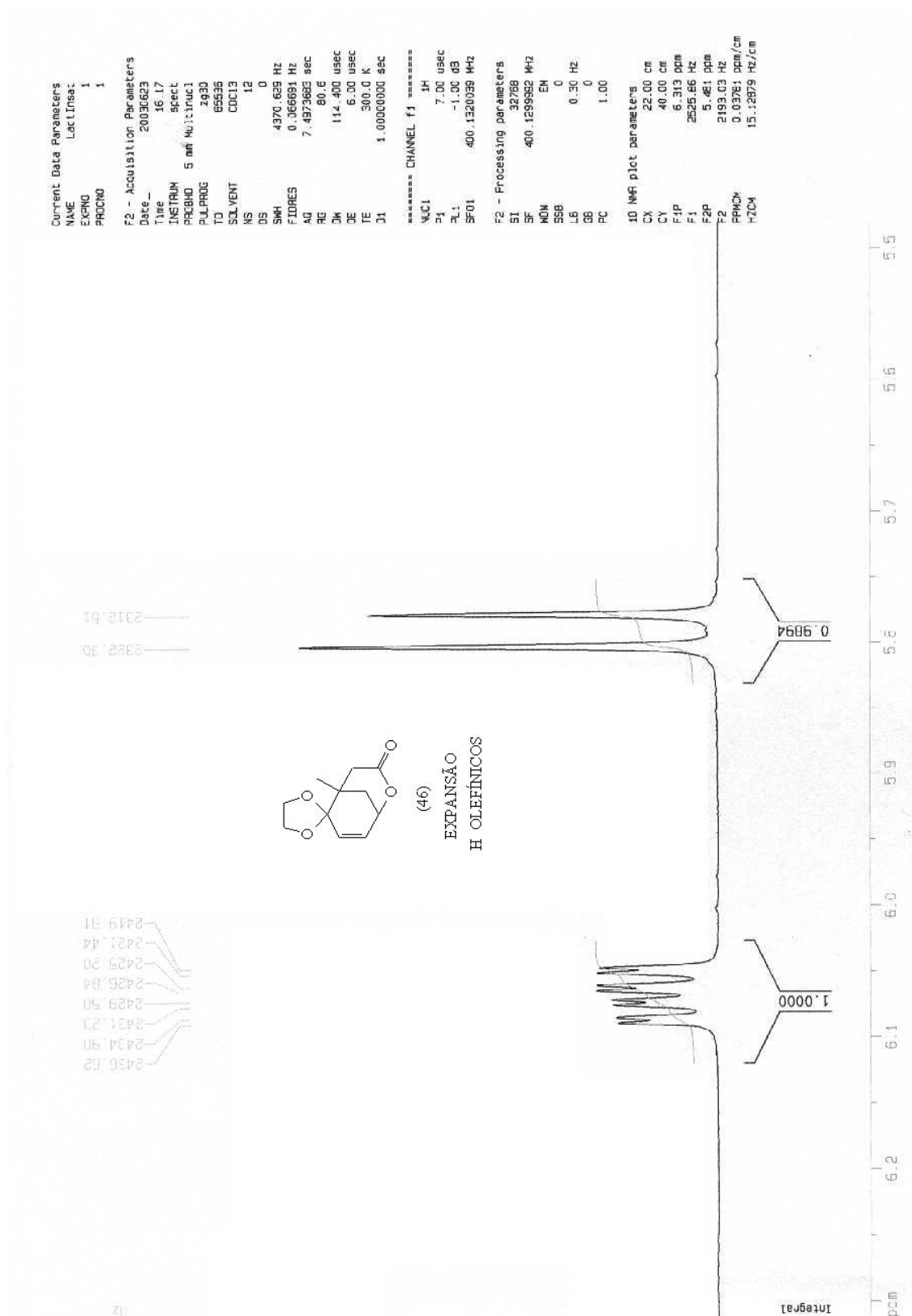
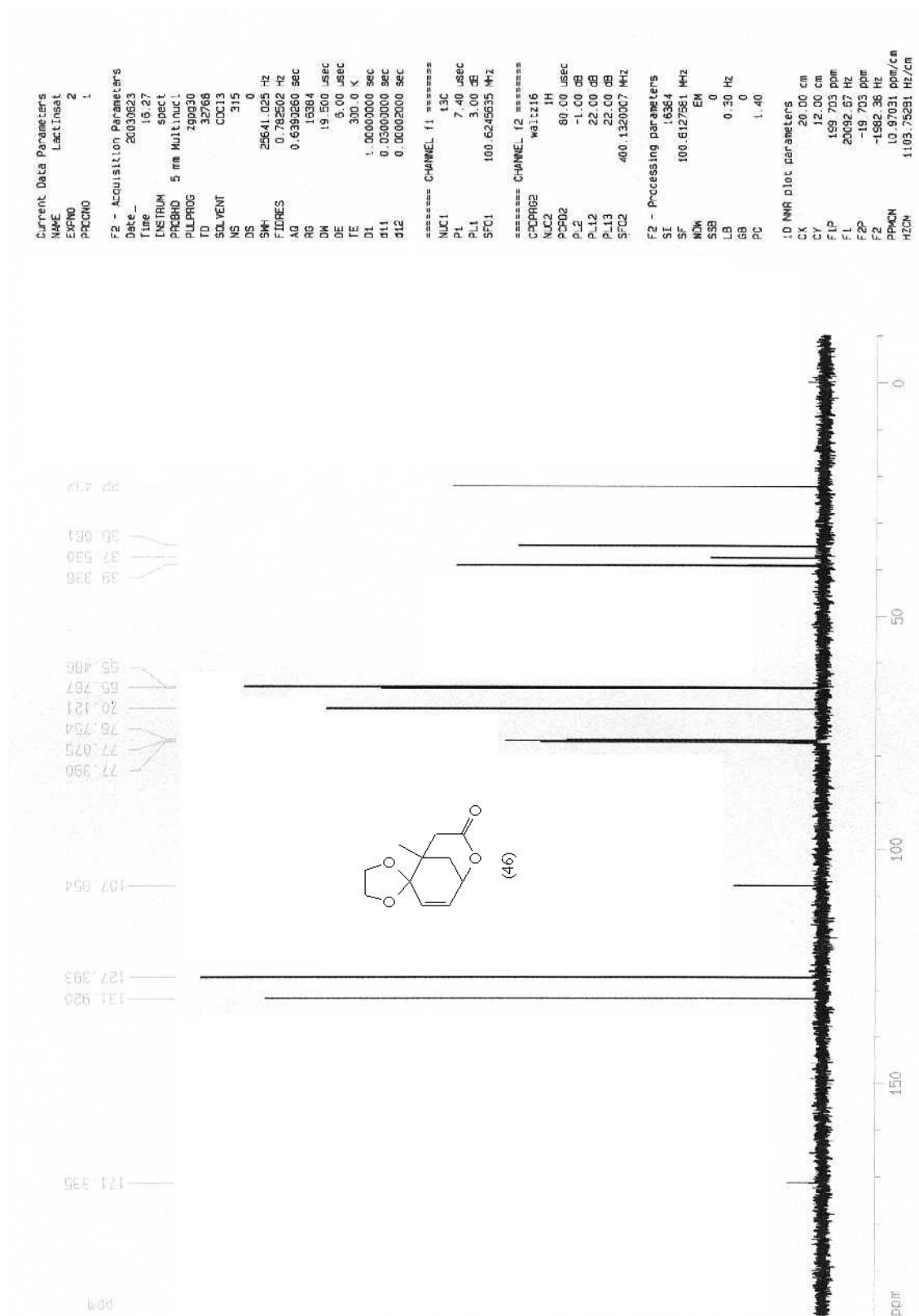
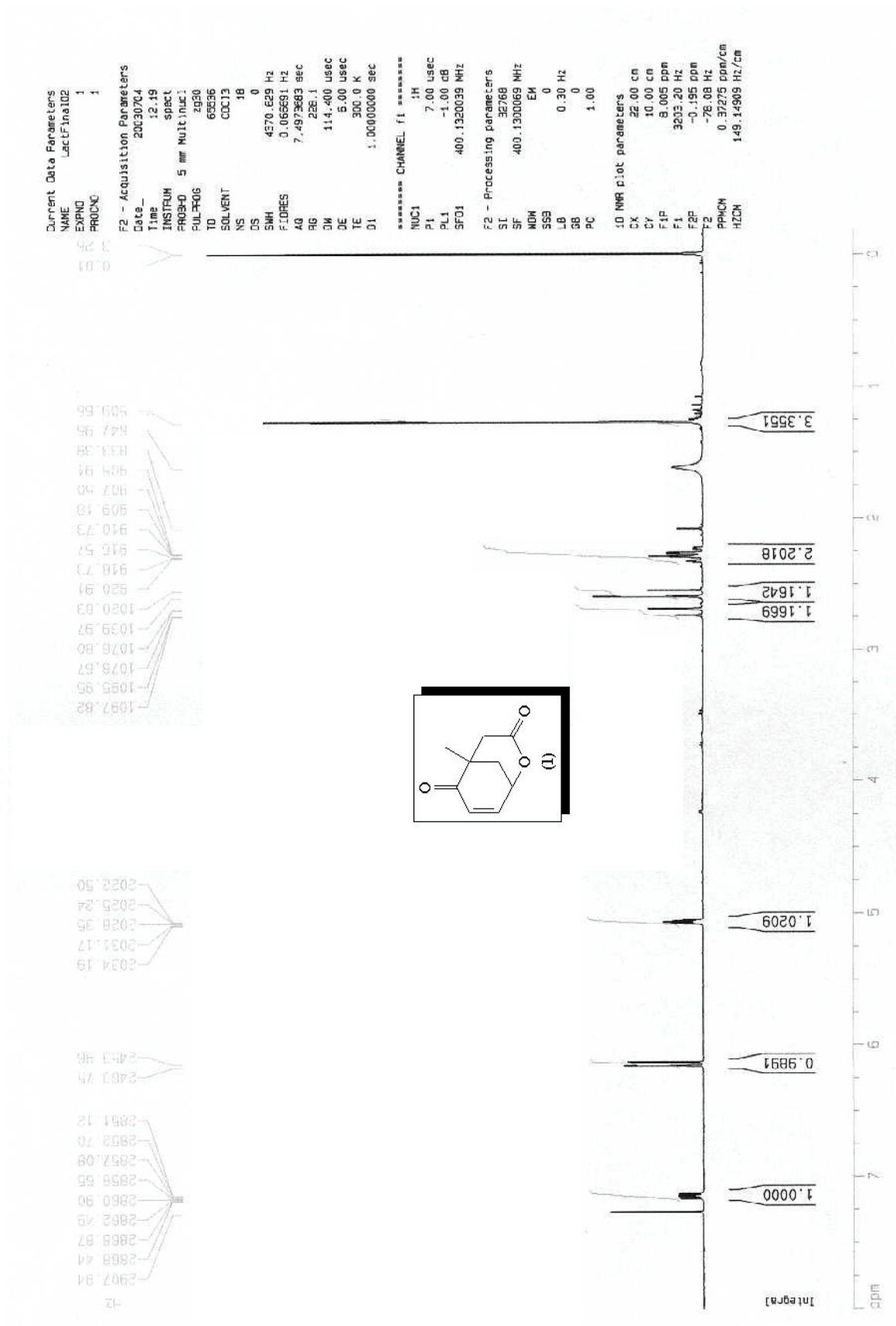


Figura 97: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H na região dos hidrogênios olefínicos alfa-carbonila em 5,79 ppm e beta-carbonila em 6,07 ppm do composto (46)

Figura 98: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (46)

Figura 99: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da lactona modelo (1)

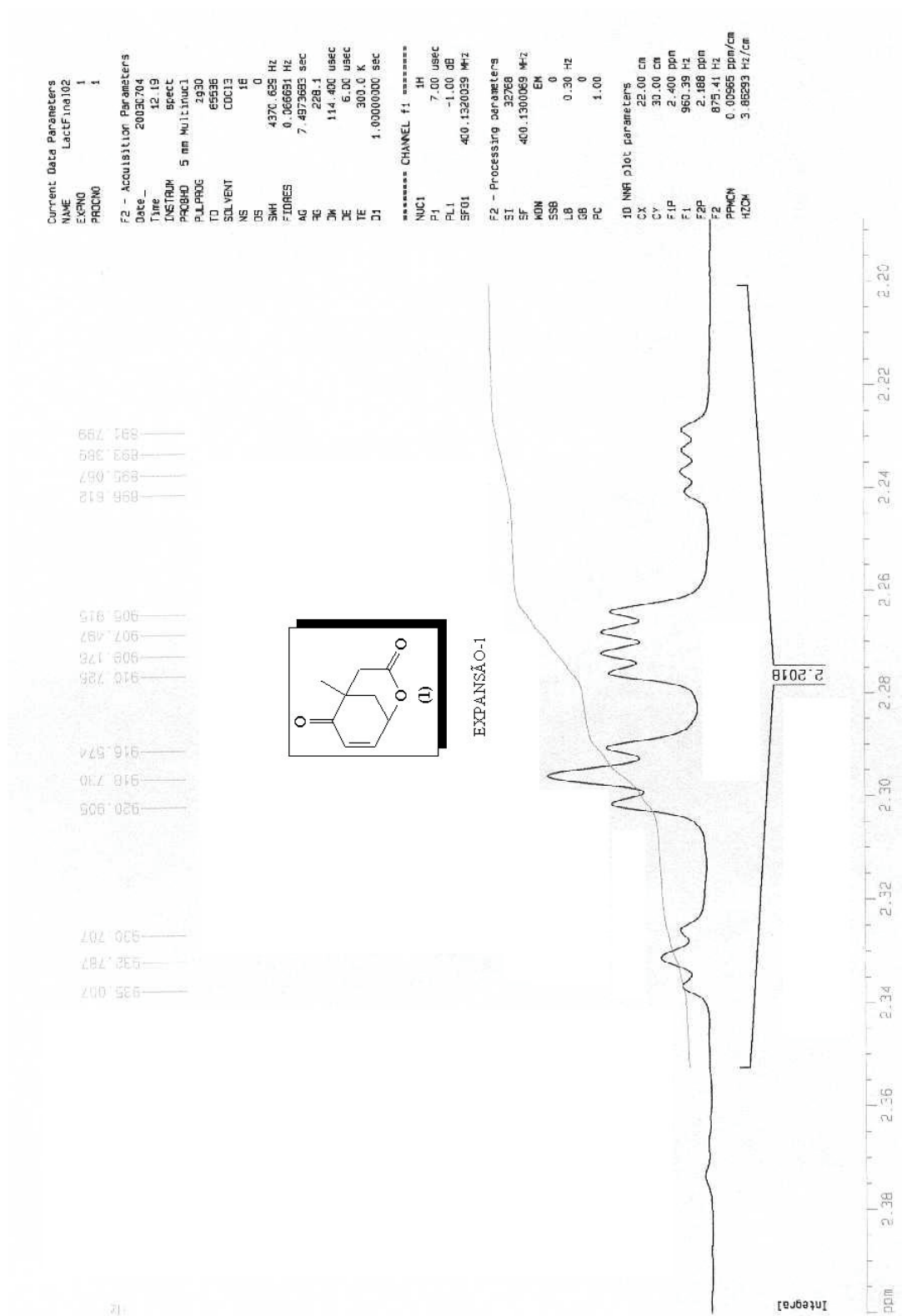


Figura 100: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios metilênicos do anel da enona com um duplo duplo dubleto em 2,25 ppm e um duplo tripleto em 2,31 ppm da lactona modelo (1)

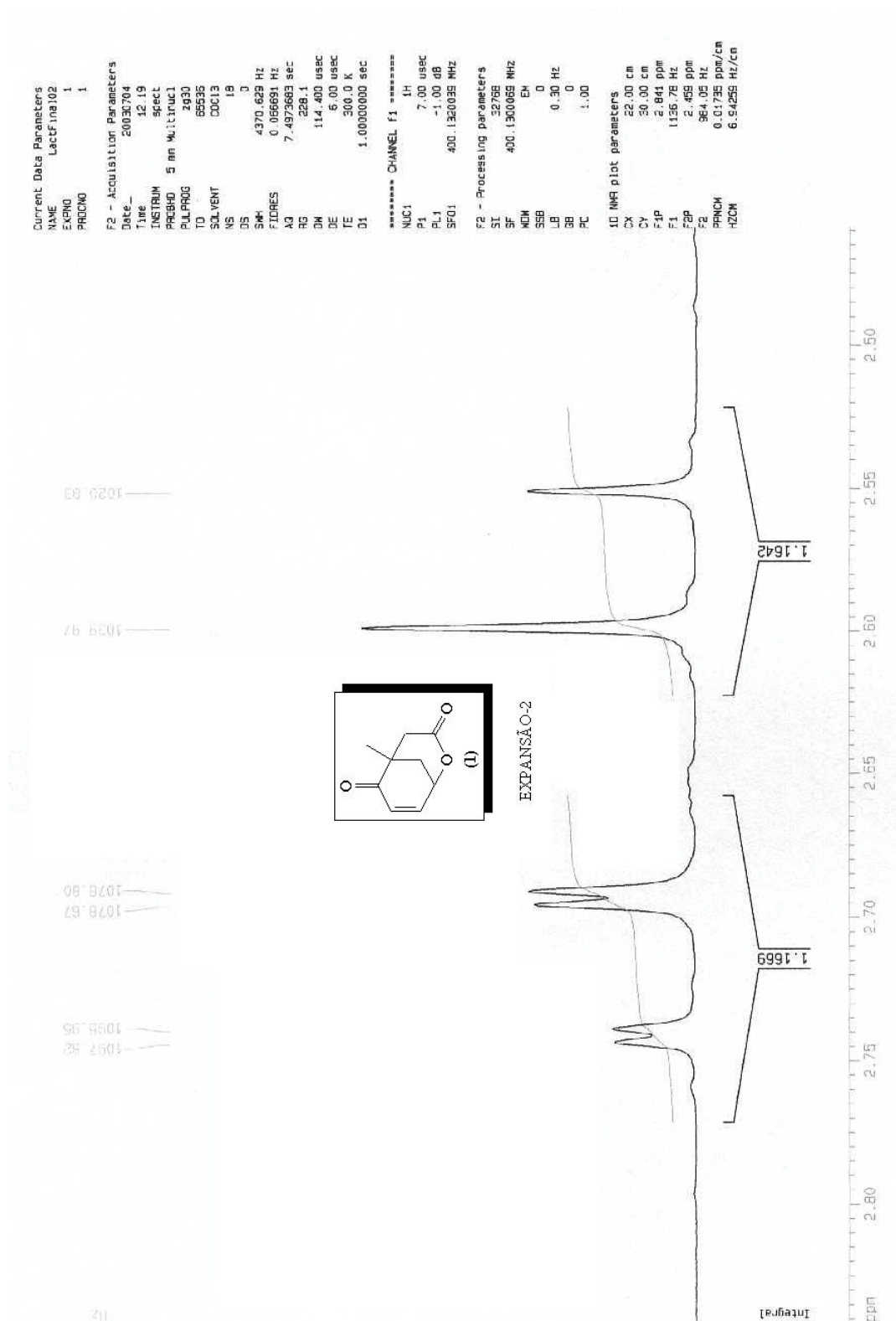


Figura 101: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios metilênicos do anel da lactona com um dubleto em 2,58 ppm e um duplo dubleto em 2,72 ppm da lactona modelo (1)

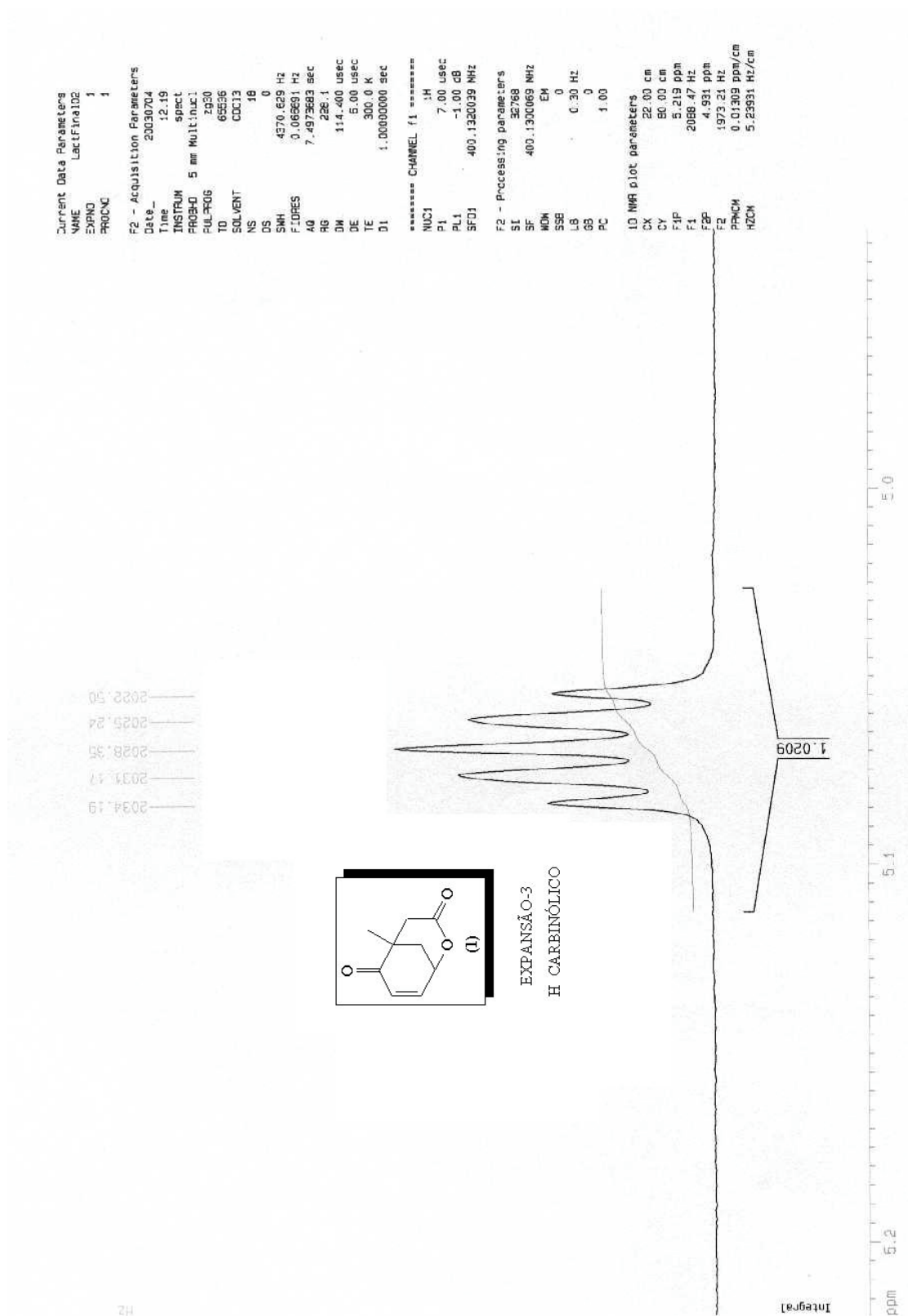


Figura 102: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região do hidrogênio carbinólico (5,06-5,09 ppm) da lactona modelo (1)



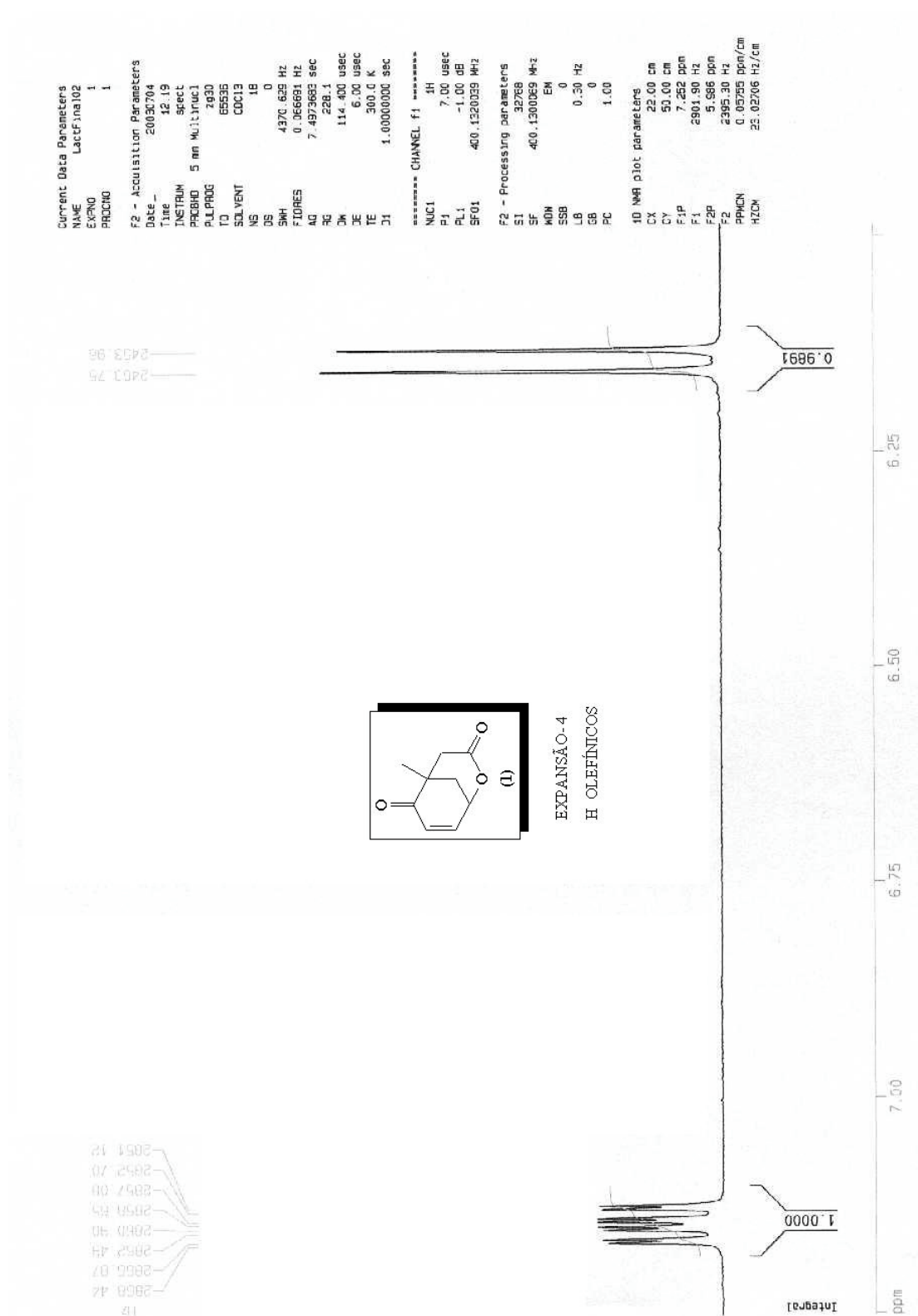


Figura 103: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios olefinicos alfa-carbonila em 6,15 ppm e beta-carbonila em 7,15 ppm da lactona modelo (1)



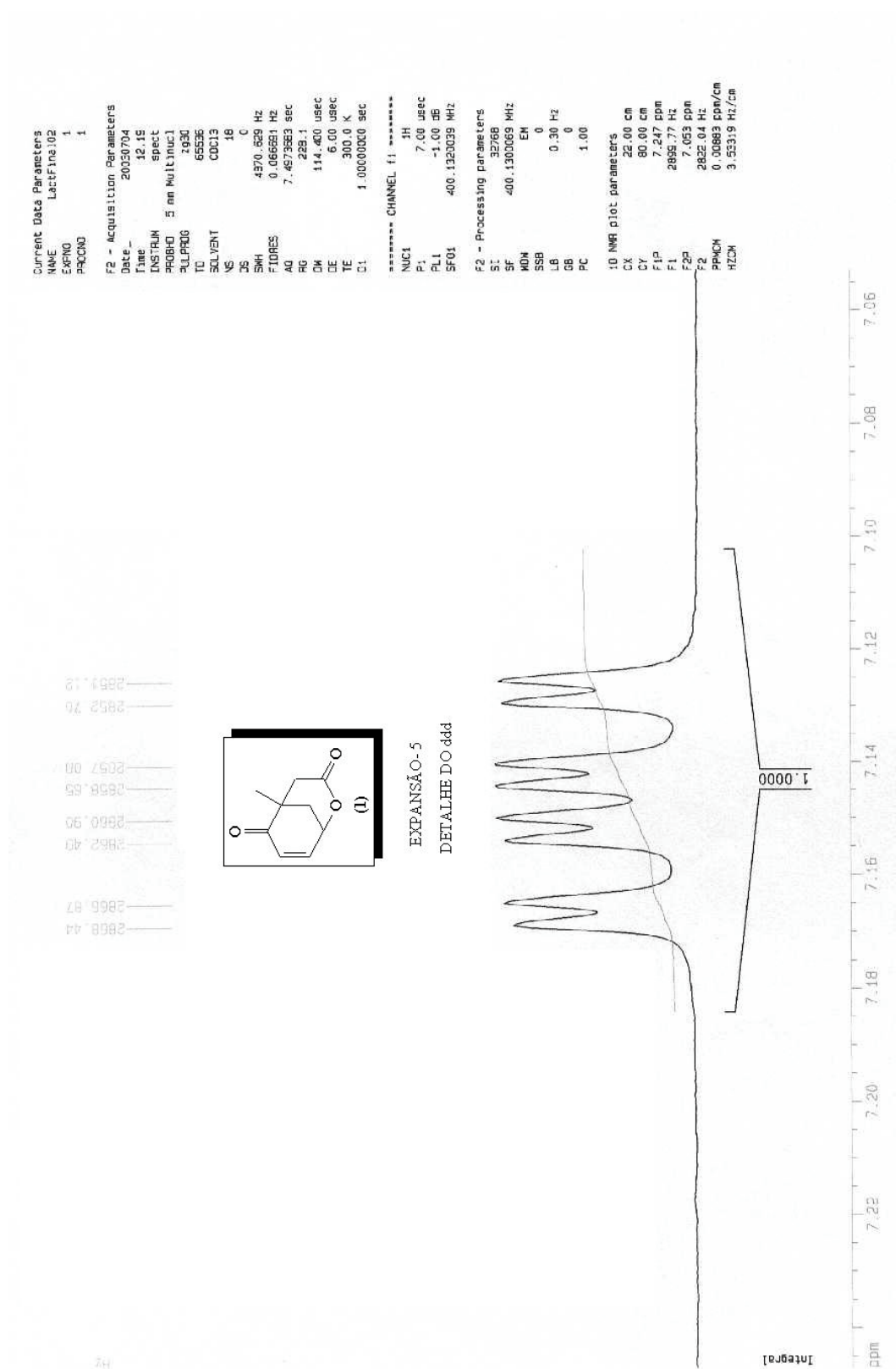
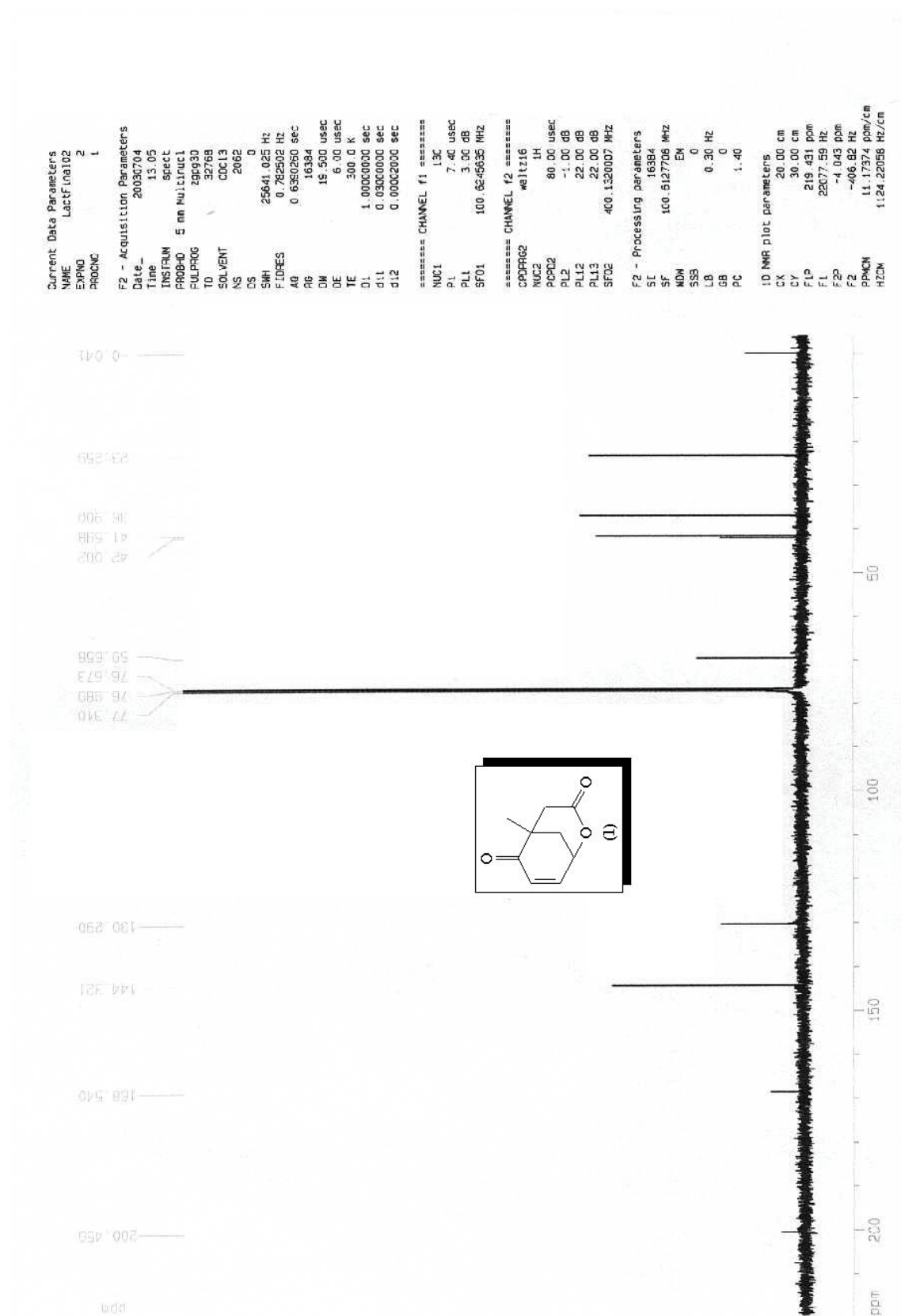


Figura 104: ROTA RACÊMICA-2 – Detalhe da expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região do hidrogênio olefínico beta-carbonila em 7,15 ppm da lactona modelo (1) apresentando o duplo duplo dubleto

Figura 105: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C da lactona modelo (1)

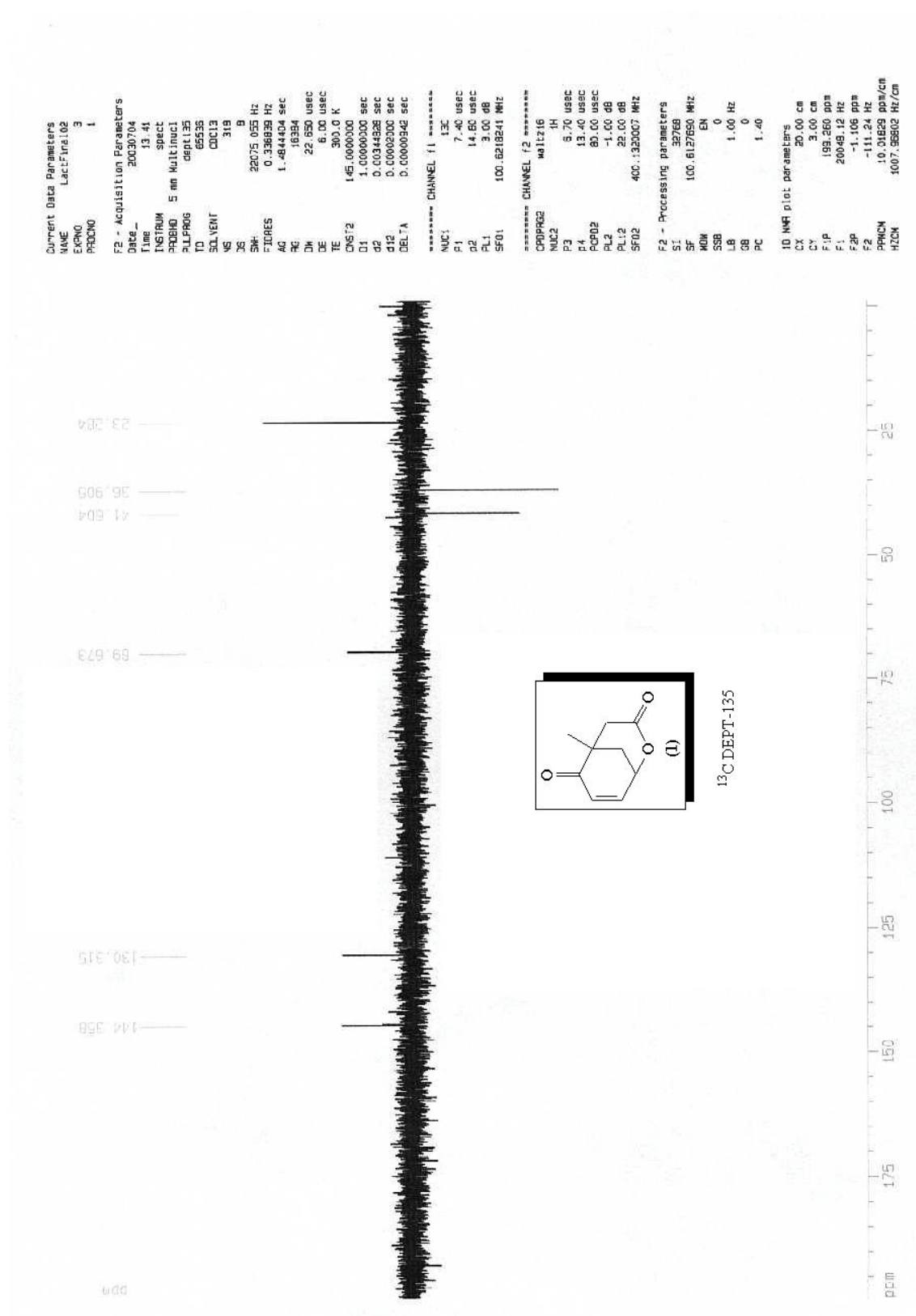


Figura 106: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de <sup>13</sup>C DEPT-135 da lactona modelo (1)

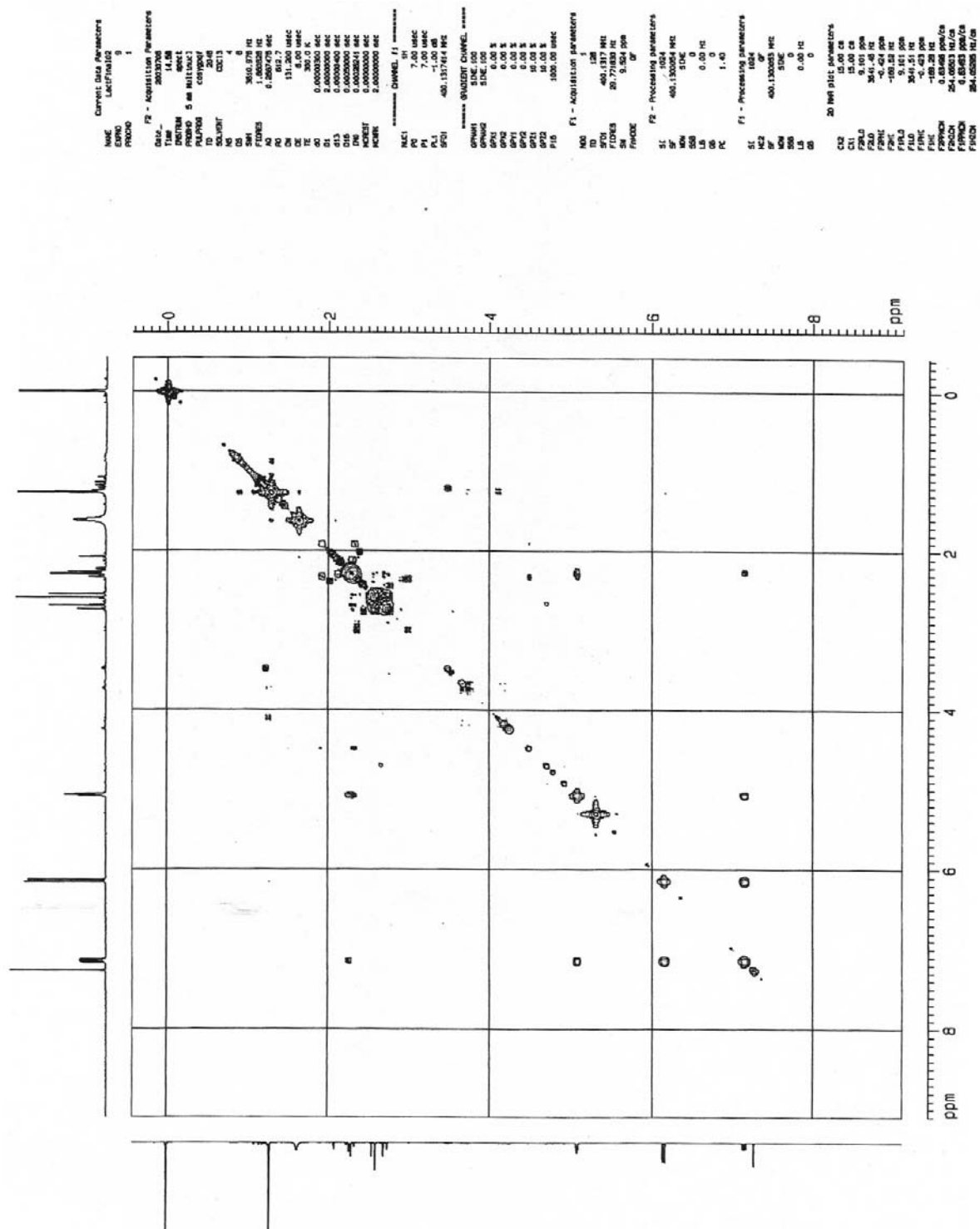
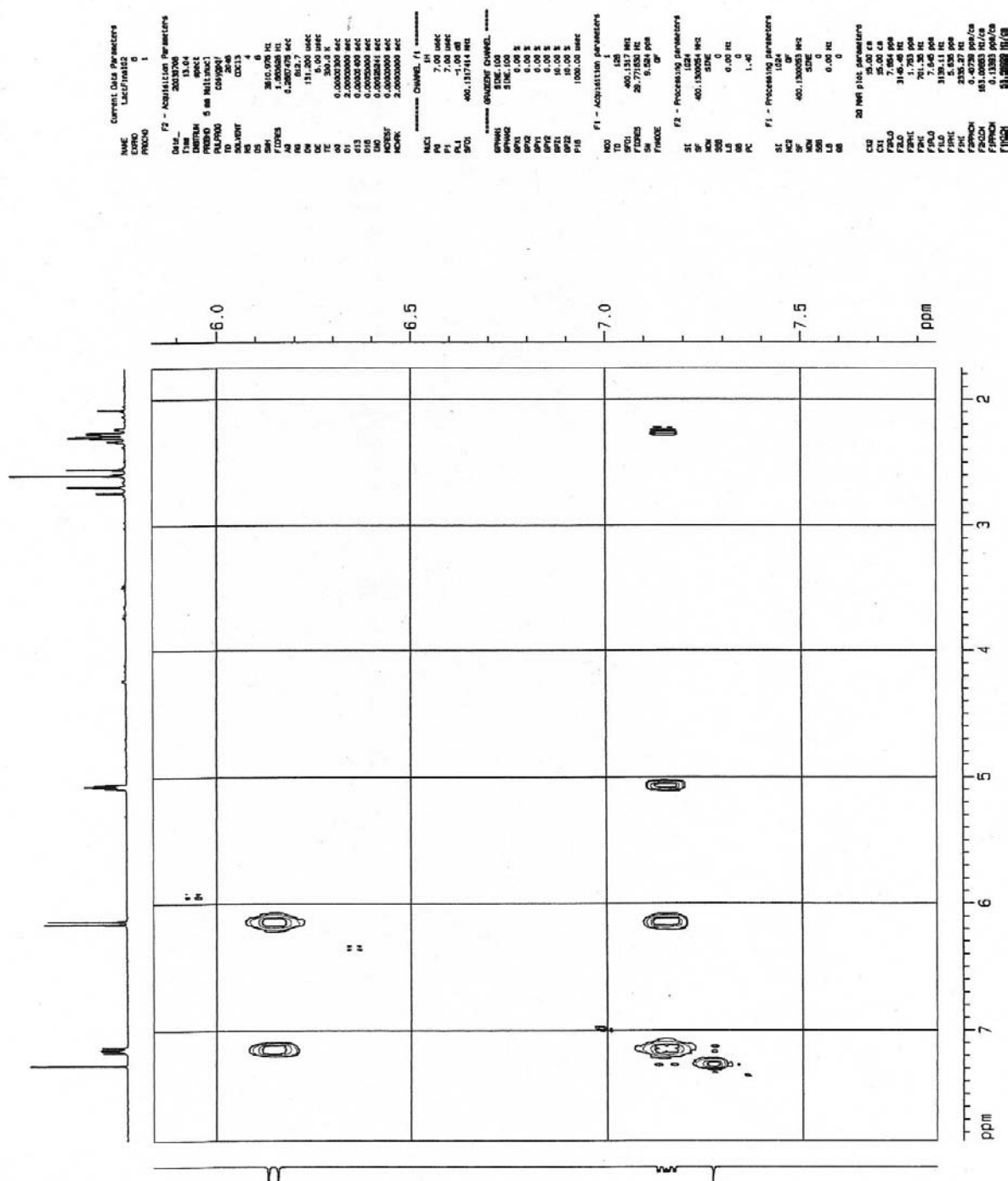


Figura 107: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN de correlação homonuclear H-H COSY da lactona modelo (1)



**Figura 108: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão-1 do espectro de RMN de correlação homonuclear H-H COSY da lactona modelo (1)**

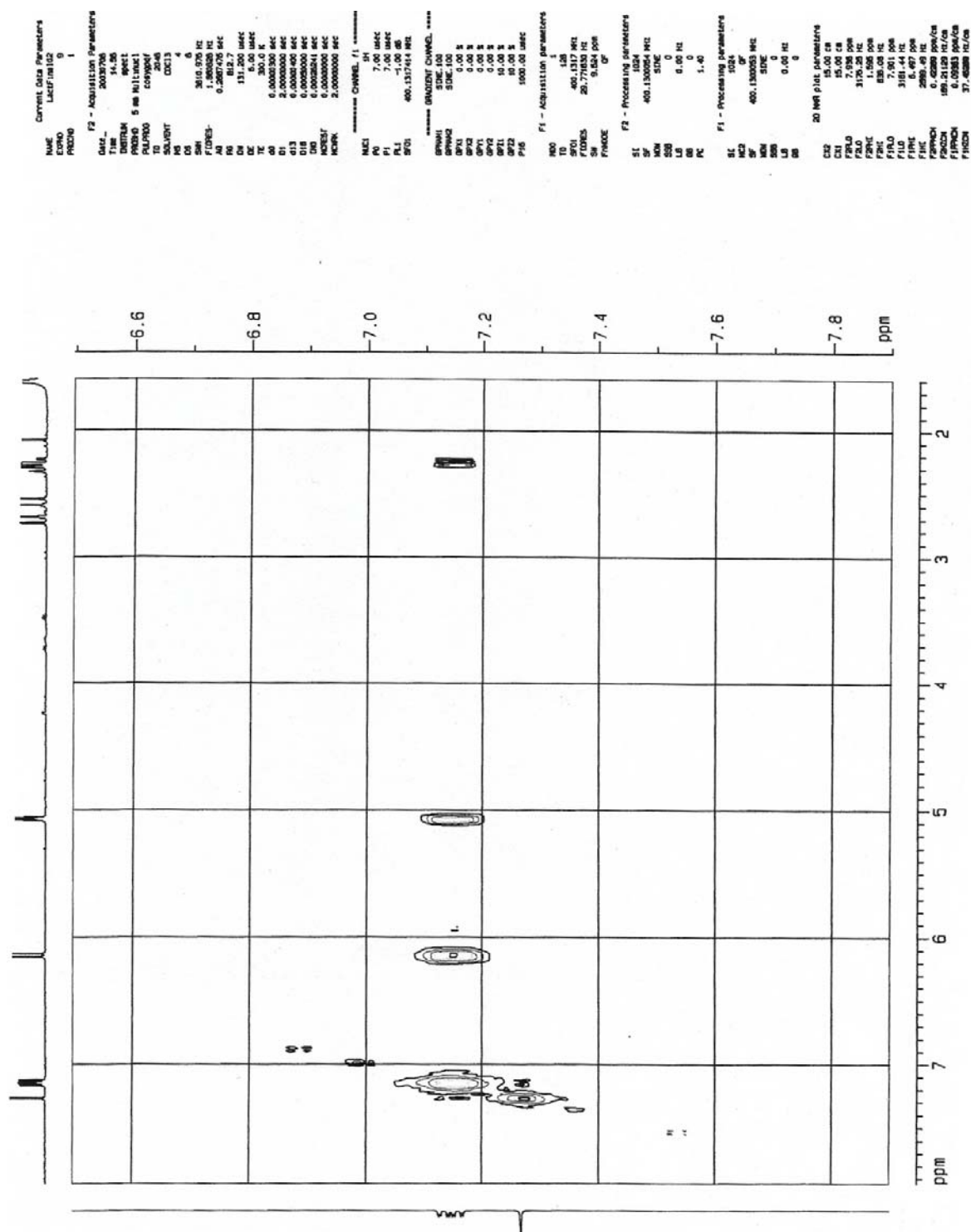
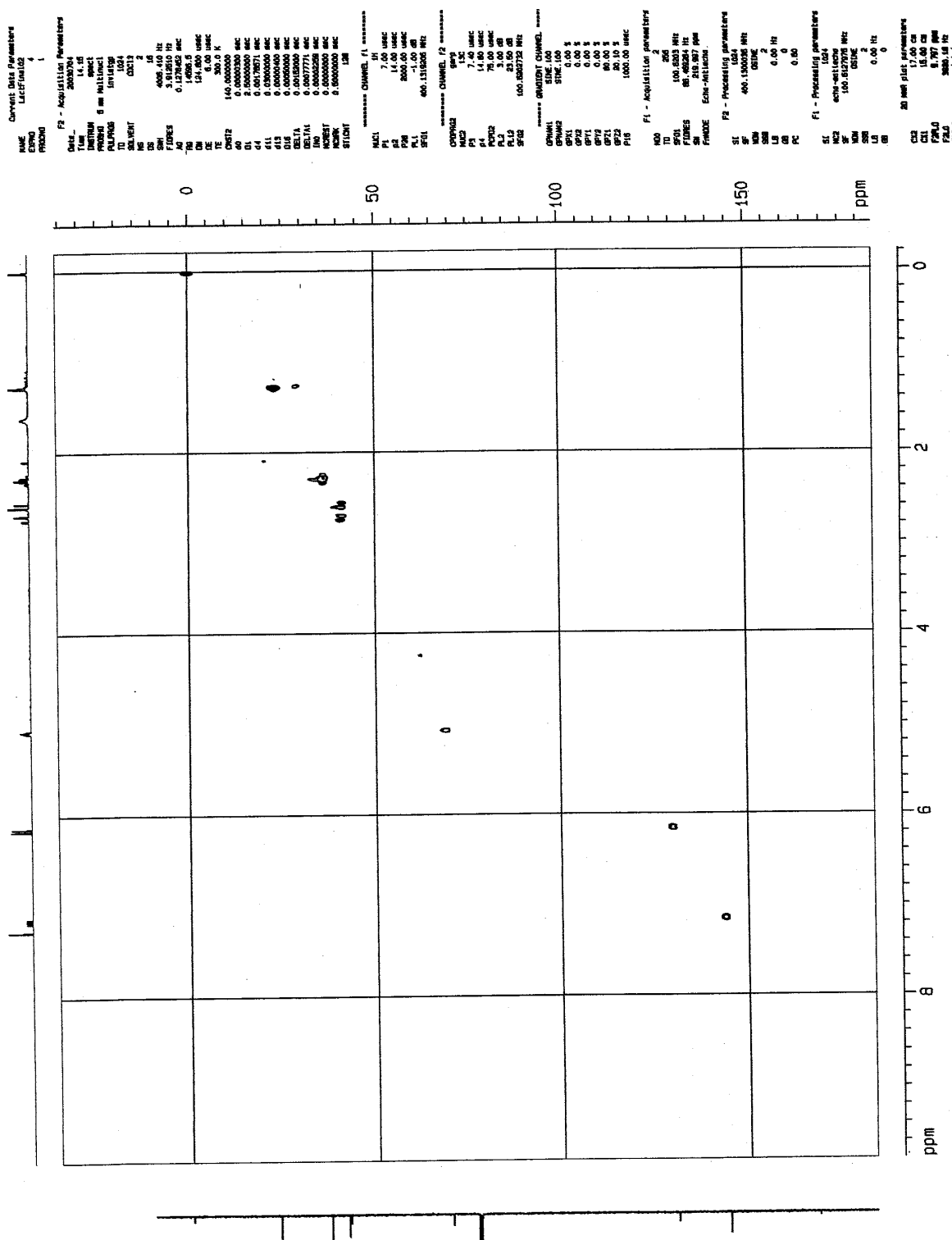


Figura 109: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão-2 do espectro de RMN de correlação homonuclear H-H COSY da lactona modelo (1)



**Figura 110: ROTA RACÊMICA-2 - Espectro de RMN de correlação heteronuclear C-H HMQC da lactona modelo (1)**

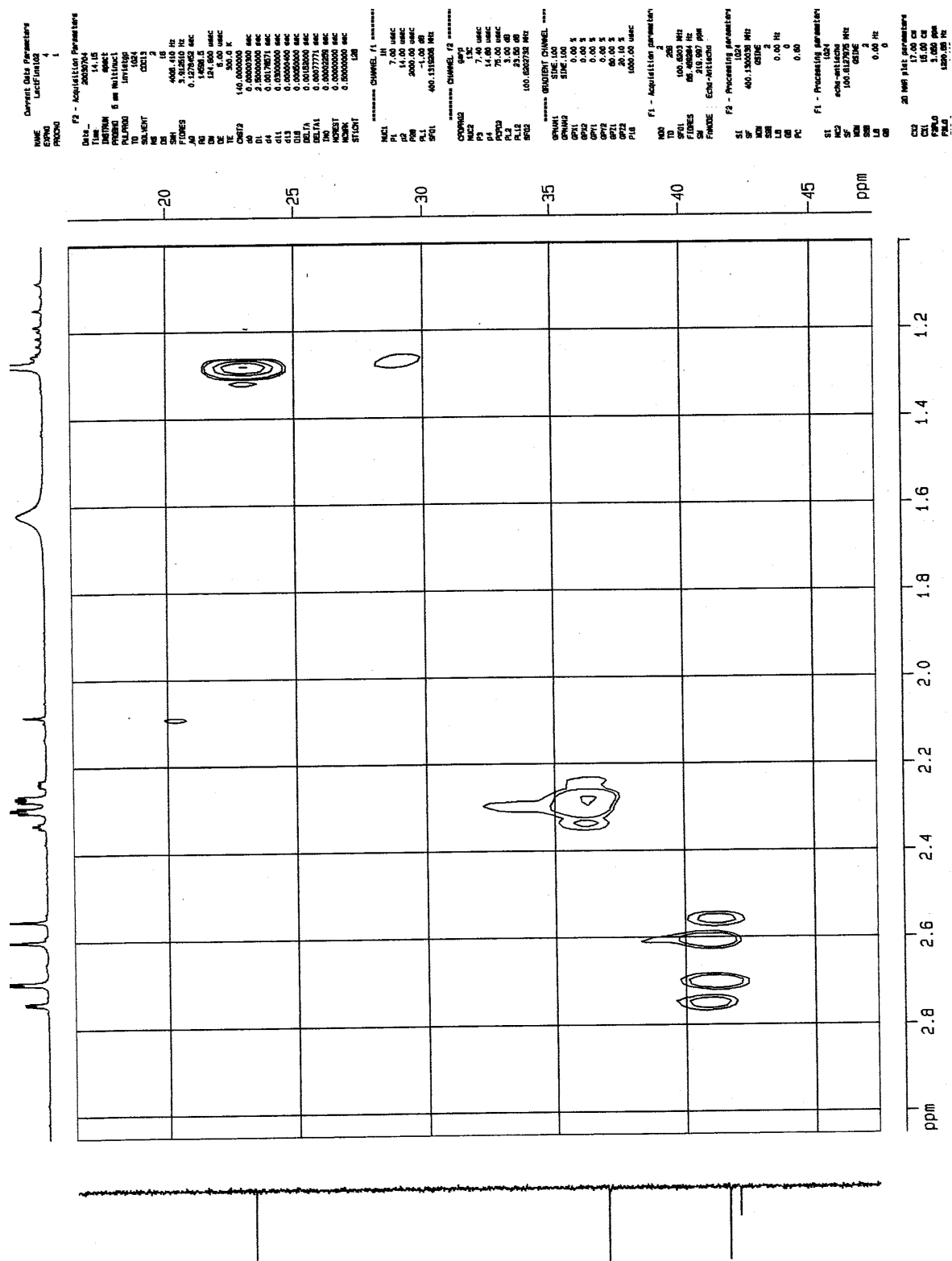
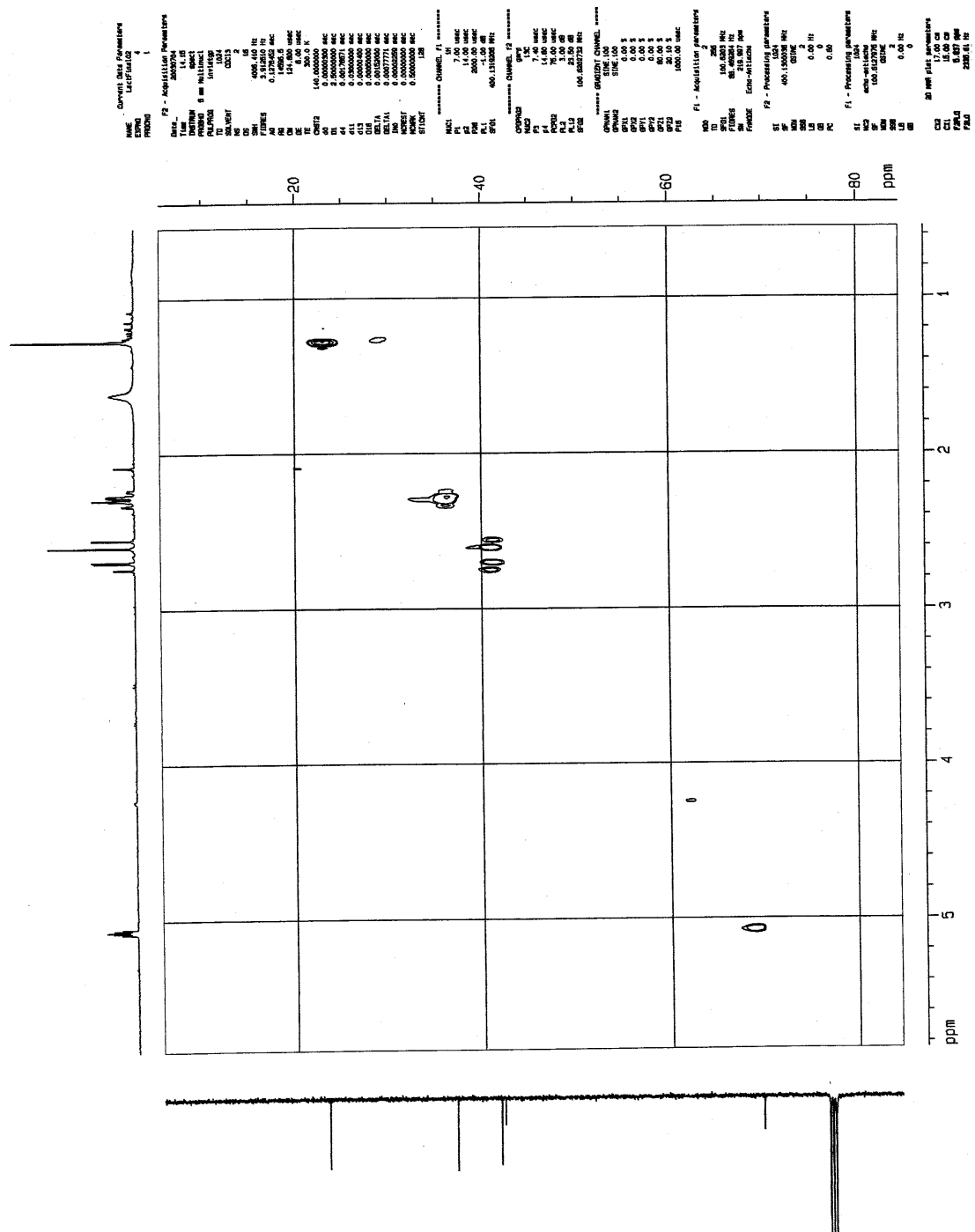


Figura 111: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão-1 do espectro de RMN de correlação heteronuclear C-H HMQC da lactona modelo (1)





**Figura 112: ROTA RACÊMICA-2 – Expansão-2 do espectro de RMN de correlação heteronuclear C-H HMQC da lactona modelo (1)**